

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE ^{N°} 770

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ALIZON Michel-Albert

né le 3 Août 1930, à AUBENAS (Ardèche)

Présentée et soutenue publiquement le

**GLOMÉRULO-NÉPHRITES PROLONGÉES
IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT :**

**Etude Clinique, Biologique et Anatomique
(Biopsie rénale) de 16 Observations**

Président : Monsieur le Professeur J. MARIE

Imprimerie PLANCHER
BONNEVILLE (Haute-Savoie)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALIZON Michel-Albert

né le 3 Août 1930, à AUBENAS (Ardèche)

Présentée et soutenue publiquement le

GLOMÉRULO-NÉPHRITES PROLONGÉES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT :

**Etude Clinique, Biologique et Anatomique
(Biopsie rénale) de 16 Observations**

Président : Monsieur le Professeur J. MARIE



A MES PARENTS

qui m'ont guidé de leur exemple et m'ont permis d'être ce que je suis.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS ET COLLÈGUES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Clinique de Pédiatrie Sociale

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.
Qu'il trouve ici l'assurance de mon profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ROYER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

qui m'a confié ce travail et en a guidé la réalisation. Qu'il soit assuré de toute ma reconnaissance et trouve ici l'expression de ma grande admiration et mon sincère attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LELONG

Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture

Médecin-chef de Service de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul

Directeur de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

En respectueux hommage.

A MADAME LE DOCTEUR RENÉE HABIB

dont la grande expérience a permis la réalisation de la partie Histo-Pathologique de ce travail. Qu'elle trouve ici, avec tous mes remerciements, l'assurance de ma respectueuse et fidèle amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN FAUREL

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie de Chirurgie

Qu'il trouve ici l'assurance de mon fidèle attachement et de ma profonde reconnaissance pour toutes les marques d'amitié qu'il m'a toujours données.

A MES MAITRES EN EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR (in memoriam)
MONSIEUR LE DOCTEUR J. OUDOT (in memoriam)
MONSIEUR LE DOCTEUR HEPP
MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURGEOIS
MONSIEUR LE DOCTEUR J. WEILL
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GARCIN
MONSIEUR LE DOCTEUR P. GRENET
MADAME LE DOCTEUR J. AUBRY

A MES MAITRES EN INTERNAT

MADAME LE DOCTEUR J. AUBRY
MONSIEUR LE DOCTEUR J. NOUAILLE
MONSIEUR LE DOCTEUR P. GRENET
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MARIE
MONSIEUR LE DOCTEUR J. BOUSSER
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GARCIN

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ D. CHRISTOL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. VIALATTE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. LAPRESLE
MONSIEUR LE DOCTEUR LUCET
MADEMOISELLE LE DOCTEUR M. GAUTIER
MONSIEUR LE DOCTEUR P. SATGE
MONSIEUR LE DOCTEUR DUGAS
MONSIEUR LE DOCTEUR G. VERMEIL
MONSIEUR LE DOCTEUR H. MATHIEU
MONSIEUR LE DOCTEUR P. RONDOT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quenu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^{me} ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière) ..	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	
Clinique cardiologique (Broussais)	
	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
Cliniques chirurgicales	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	
Clinique gynécologique (Broca)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	
	Bouicaut
	Broussais
	Cochin
Cliniques médicales	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	
Clinique médicale propédeutique	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
Clinique stomatologique (Pitié)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	
Clinique toxicologique	
Clinique traumatologique	
Séméiologie médicale	
Séméiologie et clinique chirurgicales	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	
----------------	--

MM.

REDON (H.)
MOUQUIN (M.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
LÉGER (L.)
PATEL (J.)
CORDIER (G.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
FEVRE (M.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
GAUDART d'ALLAINES (F. de)
MATHEY (J.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
FUNCK-BRENTANO (P.)
DEGOS (R.)
CATHALA (J.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
HAMBURGER (J.)
MARCHAL (G.)
CASTAIGNE (P.)
LENÈGRE (J.)
SOULIÉ (P.)
JUSTIN-BESANÇON (L.)
BROUET (G.)
BARIÉTY (M.)
SÈZE (S. de)
DREYFUS (G.)
KOURILSKY (R.)
DEBRAY (C.)
GENNES (L. de)
DEROT (M.)
DAVID (M.)
GARCIN (R.)
LACOMME (M.)
MERGER (R.)
VARANGOT (J.)
RENARD (G.)
AUBRY (M.)
LELONG (M.)
MARIE (J.)
BERNARD (E.)
MICHAUX (L.)
COSTE (F.)
DECHAUME (M.)
ROUX (M.)
LEMAIRE (A.)
GAULTIER (M.)
PADOVANI (P.)
DOMART (A.)
POILLEUX (F.)
COUVELAIRE (R.)
TURPIN (R.)

BOUR (H.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie		Orthopédie	
	{ CABROL (C.)		{ JUDET (R.)
	{ COUINAUD (C.)		{ MEARY (R.)
	{ GILLOT (C.)		{ POSTEL (M.)
Anatomie pathologique		Oto - rhino - laryngologie	{ RAMADIER (J.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.		{ DEBAIN (J.)
	{ ABELANET (R.)		{ PIALOUX (P.)
	{ BUSSER (F.)	Parasitologie	{ GOLVAN (Y.)
	{ CHOMETTE (G.)		{ LAPIERRE (J.)
	{ GOUYGOU (Ch.), m. conf.		{ BARCAT (J.)
Anesthésiologie			{ BINET (J.-P.)
	{ NEZELOFF (Ch.)		{ GAUCHOIX (J.)
	{ ORCEL (L.)		{ CERBONNET (G.)
Bactériologie			{ CHATELIN (C.-L.)
	{ PAILLAS (J.)		{ DUBOST (Ch.)
	{ KERN (E.)		{ DUBOST (Cl.)
	{ VOURC'H (G.)		{ FAUREL (J.)
Biochimie médicale		Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.)
	{ BARBIER (P.)		{ GARBAY (M.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ GARNIER (H.)
	{ LE MINOR (L.)		{ GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
	{ TOURNIER (P.)		{ GERMAIN (A.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports			{ LATASTE (J.)
	{ BAULIEU Et. m. conf.		{ LEVEQUE (B.)
	{ BOURILLON (R.)		{ LOYGUE (J.)
	{ CARTIER (P.)		{ MERCADIER (M.)
	{ DREYFUS (J.-Cl.)		{ NATALI (J.)
	{ GONNARD (P.)		{ PELLERIN (D.)
Carcinologie			{ PERROTIN (J.)
	{ KRUI (J.)		{ ROBERT (H.)
	{ JÉROME (H.)		{ THOMERET (G.)
	{ PLAS (F.)		
Dermato - Syphiligraphie		Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
	{ BOIRON (M.)		{ BENHAMOU (J.-P.)
	{ DENOIX (P.)		{ BERTHAUX (P.)
	{ MATHE (G.)		{ BOIVIN (P.)
Electro - Radiologie		Phatologie expérimentale	{ CROSNIER (J.)
	{ LEDOUX-LEBARD (G.)		{ HARTMANN (L.)
Hématologie			{ LÖPER (J.)
	{ BESSIS (M.)		{ MAURICE (J.)
	{ BILSKI-PASQUIER (G.)		{ MIKOL (Cl.)
	{ DAUSSET (J.)		{ RICHET (G.)
Histologie			{ AUSSANNAIRE (M.)
	{ DUHAMEL (G.)		{ BOUVIER (J.)
	{ GOUJARD (R.), pr. s. ch.		{ BOUVRAIN (Y.)
Hydrologie			{ BRICAIRE (H.)
	{ MAROIS (M.)		{ BRISSAUD (H.)
Hygiène			{ BROCARD (H.)
	{ RACADOT (J.)		{ BUGÉ (A.)
	{ BESANÇON (F.)		{ CATINAT (J.)
Maladies infectieuses			{ CHRÉTIEN (J.)
	{ CORNET (A.)		{ COBLENTZ (B.)
	{ BOYER (J.) pr. s. ch.		{ CONTAMIN (F.)
	{ BLANCHER (G.)		{ COURY (C.)
Médecine légale		Pathologie médicale	{ ÉTIENNE (J.-P.)
	{ CORRE-HURST (Mme L.)		{ FREZAL (J.)
	{ SAPIN-JALOUSTRE (H.)		{ FRITEL (D.)
	{ BASTIN (R.)		{ HENNEQUET (A.)
Médecine du travail			{ HIMBERT (J.)
	{ DUPONT (V.)		{ HOUSSET (E.)
	{ DÉROBERT (L.) pr. s. ch.		{ LAROCHE (Cl.)
	{ FOURNIER (E.)		{ LESOBRE (R.)
Neuro - chirurgie			{ MACREZ (C.)
	{ GUÉNIOT (M.)		{ MOREAU (L.)
	{ HADENGUE (A.)		{ NICK (J.)
	{ ALBAHARY (C.)		{ ROYER (P.)
Obstétrique			{ TOURNEUR (R.)
	{ PERTUISET (B.)		{ WOLFROMM (R.)
	{ GRANJON (A.)		
	{ HERVET (E.)		{ JOSEPH (R.)
	{ LE LORIER (G.)		{ LAFOURCADE (J.)
	{ LÉVY (J.)		{ LEPERCQ (G.)
	{ MORIN (P.)		{ MANDE (R.)
	{ MUSSET (R.)		{ MOZZICONACCI (P.)
Ophtalmologie		Pédiatrie - puériculture	{ POLONOVSKI (C.)
	{ ROBÉY (M.)		{ ROSSIER (A.)
	{ SENEZE (J.)		{ VIALATTE (J.)
	{ SUREAU (C.)		
	{ THOYER-ROZAT (J.)		
	{ BRÉGEAT (P.)		
	{ DUBOIS (A.)		
	{ SARAUX (H.)		

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DEJOURS (P.)
	DURAND (J.)
	GIRARD, m. conf.
	HUGELIN (A.)
Physique médicale	SCHERRER (J.)
	CHANTEUR (J.)
	GOUGEROT (L.), m. conf., pr. s. ch.
	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Pneumo-phthisiologie	TUBIANA (M.), m. conf.
	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.
Thérapeutique	GRELLET (M.)
	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	MARCHE (J.)
	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)
	AMELINE (A.), pr. s. ch.
	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	Monsieur le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Nous rapportons 16 observations de *glomérulo-néphrite prolongée idiopathique de l'enfant*.

Nous n'avons pas voulu, en proposant un terme nouveau, surcharger la nomenclature néphrologique déjà très riche, mais seulement isoler un type de néphropathie assez fréquent et de traduction clinique assez homogène pour mériter l'individualisation.

Les biopsies rénales, qui ont été pratiquées chez tous nos malades, ont montré 4 types histo-pathologiques :

- glomérulo-néphrite avec dépôts extra-membraneux ;
- glomérulo-néphrite membrano-proliférative ;
- glomérulo-néphrite lobulaire ;
- glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire.

A propos de chaque groupe, ainsi défini du point de vue histologique, nous allons tenter de dégager les éléments cliniques et biologiques fondamentaux en nous aidant des renseignements fournis par nos 16 observations et par celles recueillies dans la littérature.

Enfin, dans une étude d'ensemble, nous tenterons de définir cliniquement la « Glomérulo-néphrite prolongée de l'enfant », et de préciser les symptômes permettant de soupçonner chaque groupe avant la biopsie rénale.

Individualisation clinique

La remarquable homogénéité des observations que nous allons rapporter fait le lien entre les divers aspects histo-pathogéniques observés. Après un début clinique marqué par un tableau de glomérulo-néphrite aiguë, ou par une poussée oedémateuse en apparence primitive, ou, plus simplement, après

une découverte d'albumine dans les urines lors d'un examen systématique, nous avons observé une évolution caractérisée par la persistance d'une proteinurie, d'une hématurie et l'installation dans la plupart des cas, dans des délais variables, d'une insuffisance rénale. Assez souvent viennent s'ajouter un syndrome néphrotique atypique et une leucocyturie.

Un tel tableau n'a rien d'original ; il est connu de tous les pédiatres. Sur des critères, qui ne sont pas toujours très rigoureux, et qui surtout varient d'un auteur à l'autre, les malades sont classés dans des groupes différents. BURKE (15) avait déjà remarqué l'insuffisance de la terminologie néphrologique et noté que le terme de glomérulo-néphrite chronique, souvent utilisé, traduisait mal les longues périodes de stabilisation sans que s'installe ou se précise l'insuffisance rénale progressive qui est l'élément obligatoire au diagnostic de glomérulo-néphrite chronique.

Sans vouloir reprendre en détail les classifications proposées, nous pouvons remarquer qu'elles sont de deux types : clinique et anatomique. Nous ne pouvions en utiliser aucune pour deux raisons. Les classifications cliniques [VOLHARD et FARH par exemple, in ALLEN (1)] tiennent compte de la durée d'évolution et nous avons remarqué trop de différences d'un malade à l'autre dans un même groupe. Les classifications histologiques sont dépassées depuis l'introduction de la microscopie électronique qui a permis de mieux comprendre les aspects observés en microscopie optique.

De nombreux auteurs, utilisant un matériel clinique et histopathologique comparable au nôtre, ont parlé :

- de glomérulo-néphrite subaiguë (CHURG et GRISHMAN : 17) ;
- de glomérulo-néphrite chronique (GRISHMAN et CHURG : 26, VERNIER : 61) ;
- de néphrose mixte.

Nous n'avons pas voulu parler de *glomérulo-néphrite subaiguë*, car cette définition laisse supposer une évolution d'une seule tenue vers la mort dans des délais qui ne dépassent pas 18 mois (REUBI : 52, page 231). Plusieurs de nos malades,

après plusieurs années, n'ont pas assez d'éléments péjoratifs et semblent même relativement stabilisés. Ce type de néphropathie est synonyme, dans l'esprit de la plupart des médecins, de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire. L'extension à d'autres types anatomiques, comme le fait CHURG (17), est source de confusions.

Nous n'avons pas voulu parler de *glomérulo-néphrite chronique* (ou sub-chronique). L'évolution prolongée de certains de nos malades nous autorisait le choix de cette dénomination ; l'absence ou la discrétion de l'insuffisance rénale dans d'autres cas pouvait, ailleurs, prêter à confusion. En fait, la principale objection est d'ordre histo-pathologique : on classe souvent dans ce groupe des néphropathies avec transformation de la plupart des glomérules en une masse hyaline sans qu'il soit possible de reconnaître la lésion originelle. La persistance, chez tous nos malades, d'images caractéristiques d'une glomérulite nettement individualisée, nous a conduit à refuser ce terme.

Enfin, nous n'avons pas voulu parler de *syndrome néphrotique mixte*. On ne doit utiliser cette définition que pour désigner des malades ayant un syndrome néphrotique auquel s'ajoutent une hypertension artérielle, une hématurie et une insuffisance rénale. Dans nos observations, un même aspect histologique se traduit ou non par un syndrome néphrotique et il ne nous a pas paru logique de limiter l'étude à l'un des deux groupes que rien, par ailleurs, n'autorisait à isoler. BARNETT (6), en 1952, dans une revue d'ensemble du syndrome néphrotique chez l'enfant, a montré la multiplicité des conceptions et des dénominations utilisées pour désigner cet aspect clinique. C'est ainsi que HEYMANN et ALPERIN (32) parlent de néphrose lipéidique avec néphrite, GALAN (22) parle de néphro-néphrite, BARNES (5) parle de syndrome néphrotique comportant à la fois la glomérulo-néphrite chronique au stade néphrotique et la néphrose lipéidique, ELLIS (in HADFIELD : 30) l'associe au type II de sa classification. FIASCHI (20), en 1960, avec le même matériel histologique que le nôtre, parle de syndrome néphrotique para-néphritique.

Une certaine confusion peut naître aussi à la lecture des travaux d'ALLEN (1) et de REUBI (52) qui identifient néphrose mixte et glomérulo-néphrite lobulaire. Cette conception limite considérablement l'histo-pathologie de la néphrose mixte et la clinique de la glomérulo-néphrite lobulaire.

Cet ensemble d'objections nous a conduit à choisir le terme de *glomérulo-néphrite prolongée* qui ne pose aucun préalable, ni clinique, ni évolutif, ni histo-pathologique.

Limites de cette étude.

Il serait possible d'utiliser le terme de glomérulo-néphrite prolongée pour désigner un grand nombre de néphropathies de l'enfant. Nous avons voulu nous limiter aux formes *idiopathiques*, ce qui exclut toutes les maladies de système et toutes les affections d'étiologie connue. Certes, elles posent souvent les mêmes problèmes et seront fréquemment discutées lors des recherches étiologiques concernant nos 16 malades.

Nous avons éliminé les suites normales des *glomérulo-néphrites aiguës post-streptococciques*. On sait qu'une protéinurie minime peut persister pendant plusieurs mois et une hématurie microscopique pendant près d'un an, sans que l'on puisse parler d'évolution défavorable.

Nous avons éliminé les *néphroses* de l'enfant avec glomérules optiquement normaux qui peuvent, dans quelques cas, réaliser un tableau clinique voisin de celui des glomérulo-néphrites prolongées. Ce sont les formes avec hématurie et hypertension artérielle discrète d'une part, et les formes observées longtemps après une période initiale prolongée et compliquées d'insuffisance rénale. Nous discuterons plus longuement ce problème au diagnostic différentiel.

Au premier plan des néphropathies survenant au cours d'une maladie de système, celle du *Lupus érythémateux disséminé* réalise souvent un tableau comparable à celui de nos 16 malades. ROYER (54) a souligné la fréquence des néphropathies dans cette maladie chez l'enfant.

Du simple point de vue clinique, la néphropathie du *Purpura rhumatoïde* pourrait être assimilée à une glomérulo-néphrite

prolongée du fait de la persistance, pendant des années, d'une protéinurie, d'une hématurie microscopique, de l'installation dans quelques cas d'une insuffisance rénale progressive.

La *néphropathie hématurique héréditaire avec surdité* (42) a souvent été discutée dans nos cas et sera étudiée au diagnostic différentiel.

L'*amylose rénale* peut être évoquée chez quelques-uns de nos malades ; non l'amylose primitive, qui est absolument exceptionnelle chez l'enfant, mais l'amylose secondaire. Elle sera éliminée plus ou moins facilement par la clinique et surtout l'aspect histo-pathologique glomérulaire.

La *glomérulo-sclérose de Kimmelstiel-Wilson* est très rarement observée chez l'enfant. Nous aurons l'occasion de discuter ce diagnostic car les lésions glomérulaires peuvent et ont été confondues avec la glomérulo-néphrite lobulaire.

Enfin, nous avons éliminé 4 malades, non sur des critères cliniques car la longue évolution faisait parler de glomérulo-néphrite prolongée, mais sur le fait que la biopsie rénale a montré chez eux des lésions tellement avancées qu'il n'était plus possible d'imaginer la lésion initiale. Ce sont des *glomérulo-néphrites chroniques* au sens propre du terme.

Fréquence.

Nous avons ainsi limité ce travail à un groupe de 16 malades. Comme le montre le tableau N° 1, ils représentent une fraction importante des biopsies rénales pratiquées pour des affections glomérulaires.

Nous devons cependant préciser que le recrutement du service est composé avant tout de néphropathies de diagnostic difficile ou d'évolution défavorable. D'autre part, une biopsie rénale n'a pas été pratiquée systématiquement dans les glomérulo-néphrites aiguës post-streptococciques au début et dans les néphroses dites « pures ».

Il n'en reste pas moins que les glomérulo-néphrites prolongées se placent en deuxième position, peu après les syndromes néphrotiques purs.

TABLEAU N° I
NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES BIOPSIÉES

DIAGNOSTIC CLINIQUE	NOMBRE DE CAS
Glomérulo-néphrites prolongées	16
Syndromes néphrotiques purs	25
Glomérulo-néphrites aiguës	4
Néphropathies du purpura rhumatoïde	10
Lupus érythémateux disséminé	1
Néphropathies chroniques	4
Total des cas	60

Technique d'étude.

Les 16 malades ont été étudiés avec les mêmes méthodes ; les examens biologiques ont été effectués dans le même laboratoire. Toutes les biopsies rénales ont été interprétées par le Docteur R. HABIB.

PLAN

I. — ETUDE SÉPARÉE DES 4 GROUPES HISTOLOGIQUES.

GROUPES I : Glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux (observations N° 1 à 3).

GROUPES II : Glomérulo-néphrite membrano-proliférative (observations N° 4 à 6).

GROUPES III : Glomérulo-néphrite lobulaire (observations N° 7 à 12).

GROUPES IV : Glomérulo-néphrite proliférative extracapillaire (observations N° 13 à 16).

A propos de chaque groupe, nous envisagerons successivement : les observations, l'historique et la description histologique, les renseignements cliniques et biologiques tirés de nos observations, les cas recueillis dans la littérature pédiatrique en cherchant à définir un tableau clinique, les thérapeutiques proposées.

II. — ETUDE D'ENSEMBLE.

- Les glomérulo-néphrites prolongées idiopathiques.
- Essai d'isolement d'un tableau clinique propre à chacun des 4 groupes.
- Problèmes étiologiques d'ensemble.
- Considérations histologiques d'ensemble.
- Problèmes nosologiques :
 - place des glomérulo-néphrites prolongées idiopathiques dans le cadre des glomérulo-néphrites de l'enfant ;
 - place de chacun des 4 groupes par rapport aux autres en fonction des données histologiques et étiologiques.

III. — CONCLUSION.

GROUPE 1

GLOMÉRULO-NÉPHRITE A DÉPÔTS EXTRA-MEMBRANEUX

Nous rapportons les premières observations de glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux concernant des enfants.

L'aspect histo-pathologique de ce type de néphropathie a été précisé par JONES (37). Il correspond exactement à la description originale de la glomérulo-néphrite *membraneuse* de BELL (9).

A l'aide des renseignements fournis par nos 3 observations, nous essayerons de broser le tableau clinique, biologique et évolutif de ce type de néphropathie chez l'enfant et d'en préciser les règles thérapeutiques. Nous ne retiendrons des cas publiés, qui tous concernent des adultes, que certaines notions étiologiques paraissant avoir un intérêt certain.

OBSERVATION N° 1

L... P. est né le 16 Juin 1959. Pendant la grossesse, sa mère a été traitée pour une protéinurie sans hypertension artérielle. L'accouchement a été normal.

En Février 1960, l'enfant fait une poussée fébrile à 40° dont l'étiologie ne sera pas précisée ; il reçoit des antibiotiques.

En Avril 1960, sans fièvre, apparaissent des oedèmes et on remarque une hématurie macroscopique.

L'enfant est hospitalisé dans le service du Pr J. BERNARD. La tension artérielle est à 13/8. De nombreux examens complémentaires sont pratiqués ; les résultats sont résumés ci-après :

Protéinurie : 4,5 à 12 grammes par litre.

Élimination urinaire des hématies par minute : 800.000.

Protides sanguins : 41,5, 34, 39 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 5,46 et 4,05 grammes par litre de sang.

Electrophorèse des protéines sériques : albumine : 41 % ; alpha-2-globulines : augmentées ; gamma-globulines : abaissées.

Hémogramme : leucocytes : 16.000 par mm³.

Polynucléaires éosinophiles : 4 % des leucocytes.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Vitesse de sédimentation des hématies : 68 mm. à la première heure.

Urée sanguine : 0,3 gramme par litre.

Un traitement de Prednisonne est institué pendant 5 jours. L'enfant est adressé dans le service et hospitalisé aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION DU 12 MAI AU 21 JUIN 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'un nourrisson mâle âgé de 11 mois ; il mesure 78 cm. et pèse 11,4 kg. On retrouve des oedèmes importants de la face et des membres inférieurs. La tension artérielle est à 9/4. Le fond d'œil est normal. L'examen clinique est par ailleurs négatif. La diurèse quotidienne varie entre 100 et 600 ml. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués lors de l'hospitalisation sont résumés ci-après :

Protéinurie : 1,5 gramme par 24 heures.

Examen cytologique des urines : hématies et leucocytes très nombreux, incomptables.

Ionogramme sanguin : normal.

Protides : 37 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : baisse de l'albumine, augmentation des alpha-2-globulines, baisse des gamma-globulines.

Immuno-electrophorèse des protéines sériques : baisse nette de l'albumine, baisse très importante des gamma-globulines, augmentation des alpha-2-macroglobulines, baisse modérée de la bêta 1-A globuline : « diagramme de syndrome néphrotique ».

Sodium urinaire : 0,3 milli-équivalent par 24 heures.

Chlore urinaire : 1 milli-équivalent par 24 heures.

Urée sanguine : 0,3 gramme par litre.

Antistreptolysines : 25 unités.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en Juin 1960, soit deux mois après l'apparition des oedèmes :

Le fragment examiné comporte 8 glomérules. Ils ont tous le même aspect. On note un épaississement considérable, régulier et diffus de la paroi des capillaires glomérulaires sans modification notable des cellules épithéliales et endothéliales.

Au trichrome de MASSON on trouve, à la périphérie des anses capillaires, sur le versant épithélial, de petits dépôts rouges ayant des affinités tincto-riales des fibrinoïdes ; ils sont situés tout au long de la membrane basale.

A la coloration argentique de WILDER, cet épaississement apparaît de siège inter-membrano-épithélial. Il n'a pas été observé de massue.

On ne retrouve que des lésions tubulaires minimales. Il existe une fibrose intersticielle assez nette, dissociant les tubes, et un discret épaississement des artérioles.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite membraneuse avec dépôt extra-membraneux.

Evolution.

L'enfant reçoit de la Benzathine-Pénicilline et de la Prednisone (30 mg. par jour) du 17 Juin au 3 Juillet 1960. La diurèse quotidienne moyenne passe de 300 à 600 ml ; la natriurie augmente (6 milli-équivalents par 24 heures) ; le taux des protides sanguins s'élève (53 grammes par litre).

L'enfant sort du service avec une traitement comportant de la Pénicilline et de la Prednisone (20 mg. par jour).

DEUXIÈME HOSPITALISATION : DU 3 AU 11 OCTOBRE 1960.

Le traitement prescrit a été suivi. Il n'y a plus d'œdème. L'enfant mesure 78,5 cm. et pèse 12,7 kg. La tension artérielle est à 10,5/5,5. Les examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

Protéinurie : 1 gramme par 24 heures.

Élimination urinaire des hématies par minute : 27.000.

Protides : 52 grammes par litre de sérum.

Lipides : 6 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 2,1 grammes par litre de sang.

Urée sanguine : 0,10 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 70 ml. par minute.

Le même traitement est prescrit à la sortie.

TROISIÈME HOSPITALISATION : MARS 1961.

On apprend que la Prednisone a été arrêtée par le médecin traitant et remplacée par de la Thyroxine qui a mal été tolérée.

L'enfant mesure 82 cm. et pèse 14 kg. ; il n'y a pas d'œdème ; la tension artérielle est à 12/9.

La protéinurie persiste (0,5 gramme par 24 heures), de même que l'hématurie (18.000 hématies éliminées par minute) ; la leucocyturie est normale.

Un traitement comportant de la Pénicilline et de la Prednisone (15 mg. par jour) est prescrit à la sortie.

QUATRIÈME HOSPITALISATION : JUIN 1961.

La Prednisone a été arrêtée ; l'enfant va bien. Il mesure 86 cm (+ 8 cm en 1 an) et pèse 14,4 kg. La tension artérielle est à 12/7. Une nouvelle étude biologique a donné les résultats suivants.

Protéinurie : 0,25 gramme par 24 heures.

Élimination urinaire des hématies par minute : 13.500.

Chlore sanguin : 111 milli-équivalents par litre de sérum.

Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 63 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 58,8 % ; alpha-2-globulines : 15,4 % ; bêta et gamma-globulines : 13,5 %.

Densité urinaire sur un échantillon d'urines du matin : 1.020.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 75 ml. par minute.

Une nouvelle *biopsie rénale* est pratiquée en juin 1961, soit 14 mois après le début de la maladie :

L'épaississement des parois des capillaires glomérulaires est plus net et plus intense ; il n'y a pas de massue.

On ne trouve pas d'infiltrat intersticiel.

L'enfant sort du service avec un traitement de Benzathine-Pénicilline. Il n'a pas été revu depuis Juin 1961.

OBSERVATION N° 2

S... J.-L. est né le 12 Février 1959. C'est le deuxième enfant d'une famille de deux. On ne retrouve dans ses antécédents qu'une rougeole en Septembre 1960.

En Mars 1961, sans fièvre, apparaissent des oedèmes généralisés. L'enfant est hospitalisé à Rouen (Dr DAILLY). On constate une protéinurie de 2,6 grammes par 24 heures, une hyperchlorémie à 111 milli-équivalents par litre de sérum avec un Sodium et un Potassium normaux, des protides sanguins à 51 grammes par litre avec un rapport sérine-globuline à 1,9, des lipides sanguins à 10,5 grammes par litre.

L'enfant reçoit de la Prednisone (30 mg. par jour) et de la Pénicilline. Les oedèmes disparaissent. La protéinurie n'est plus que de 0,5 gramme par litre ; le taux des protides sanguins reste bas (45 grammes par litre).

Il est alors adressé dans le Service et hospitalisé aux Enfants Malades.

HOSPITALISATION DU 26 MAI AU 3 JUIN 1961.

Examen clinique.

Il s'agit d'un garçon âgé de 21 mois ; il mesure 86 cm. et pèse 13,5 kg. Il est pâle. On ne retrouve pas d'oedèmes évidents ; les téguments sont un peu infiltrés. La tension artérielle est à 10,5/6. L'examen clinique est par ailleurs normal. La diurèse quotidienne varie entre 300 et 500 ml. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les différents examens complémentaires pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 0,1 à 0,75 gramme par 24 heures.

Élimination urinaire des hématies par minute : 1.440 et 2.275.

Élimination urinaire des leucocytes par minute : 325.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 57 grammes par litre de sérum.

Lipides : 8 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 1,8 gramme par litre de sang.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 43,9 % ; alpha-2-globulines : 15,5 % ; gamma-globulines : 21,6 %.

Sodium urinaire : 11 milli-équivalents par 24 heures.

Hémogramme : Globules rouges : 4.000.000 par mm³.

Hémoglobine : 11,5 grammes par litre.

Leucocytes : 11.800 par mm³.

Urée sanguine : 0,33 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 80 ml. par minute.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en Juin 1961, soit 3 mois après le début de la maladie.

Le fragment examiné comporte 30 glomérules. Tous ont sensiblement le même aspect. On note un épaississement diffus, homogène et important de toutes les parois des anses capillaires examinées.

Il n'y a pas de prolifération cellulaire ; les cellules épithéliales apparaissent plus volumineuses que normalement.

La coloration au trichrome de MASSON montre un petit liseré rouge à la périphérie de la membrane basale.

La coloration argentique de WILDER montre un épaississement des anses capillaires qui apparaît hâchuré et surmonté de petites « massues ».

Les tubes sont normaux ; il n'y a pas de fibrose intersticielle ; les vaisseaux sont normaux.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite membraneuse à parois capillaires épaissies par un dépôt extra-membraneux.

Evolution.

L'enfant n'a pas été revu depuis sa sortie, en Juin 1961.

OBSERVATION N° 3

M... P. est né le 20 Mars 1948. C'est le troisième enfant d'une famille de quatre. On ne retrouve dans ses antécédents que quelques angines et un urticaire géant en Janvier 1960, traité par auto-hémothérapie.

En Novembre 1960, sans angine, sans fièvre, apparaissent des oedèmes des paupières et des chevilles. On constate alors une protéinurie de 15 grammes par litre, une leucocyturie importante (136.000 leucocytes éliminés par minute), un taux d'antistreptolysines à 80 unités, une élimination de la Phénol-Sulfone Phtaléine à 90 % après 70 minutes.

L'enfant est alors adressé dans le Service et hospitalisé aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION DU 28 FÉVRIER AU 19 MARS 1961.

Examen clinique.

Il s'agit d'un garçon âgé de 12 ans 11 mois, en parfait état général ; il mesure 147 cm. et pèse 37,8 kg. On ne retrouve que des oedèmes discrets des paupières et des membres inférieurs. La tension artérielle est à 13/7. L'examen clinique est par ailleurs négatif. La diurèse quotidienne est d'environ 1 litre. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les différents examens complémentaires pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 3,2 grammes par 24 heures.

Élimination urinaire des hématies par minute : 66.500 et 76.500.

Élimination urinaire des leucocytes par minute : 1.140 et 510.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 46 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 41,2 % ; alpha-2-globulines : 24,9 % ; gamma-globulines : 14,2 %.

Sodium urinaire : 95 milli-équivalents par 24 heures.

Lipides : 11,75 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 2,95 grammes par litre de sang.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.001.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.030.

Urographie intra-veineuse : normale.

Hémogramme : Leucocytes : 11.400 par mm³.

Polynucléaires éosinophiles : 4 % des leucocytes.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Immuno électrophorèse des protéines sériques : « baisse discrète de l'albumine et des alpha-2-macroglobulines, baisse importante des gamma-globulines ; bêta 1-A globulines normales : diagramme de syndrome néphrotique ».

Étude immunologique du sérum ; recherche d'anticorps anti-D.N.A. : négatives.

Biopsie rénale.

Une ponction-biopsie rénale est pratiquée en Mars 1961, soit 4 mois après le début de la maladie.

Le fragment examiné comporte 9 glomérules. Ils sont tous identiques, volumineux. Les anses capillaires sont arrondies et béantes. Les parois sont le siège d'un épaississement diffus, généralisé.

Au trichrome de MASSON on observe un dépôt extra-membraneux.

La coloration argentique de WILDER montre une striation transversale et la présence de « massues ».

Les cellules épithéliales sont augmentées de volume ; leur cytoplasme est basophile. Les cellules endothéliales sont normales.

Les tubes sont normaux ; il existe un oedème interstitiel modéré ; les vaisseaux sont normaux.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite membraneuse à parois épaissies, de type extra-membraneux.

Evolution.

L'enfant sort du service avec un traitement de Benzathine-Pénicilline, de Chloroquine (200 mg. par jour) et de Prednisone (35 mg. par jour).

DEUXIÈME HOSPITALISATION : LE 30 MARS 1961.

Peu de jours après sa sortie, l'enfant est amené à nouveau pour une hématurie macroscopique survenue au cours d'une angine. On ne retrouve pas de streptocoque hémolytique dans la gorge ; le taux des antistreptolysines est à 160 unités ; l'hémogramme montre 15.200 leucocytes par mm³ avec 62 % de polynucléaires neutrophiles.

Par ailleurs :

- la protéinurie est de 1,65 gramme par 24 heures ;
- l'élimination urinaire des hématies par minute est de 225.000 quelques jours après l'hématurie ;
- le taux des protides sanguins est à 61 grammes avec à l'électrophorèse 27,1 % d'alpha-2-globulines.

EVOLUTION.

En Juillet 1961, l'enfant va bien ; il mesure 148 cm. et pèse 39 kg. ; les oedèmes ont disparu ; la tension artérielle est à 11,5/7,5. Le même traitement de Prednisone et Chloroquine est poursuivi.

En Septembre 1961, la protéinurie est de 1,8 gramme par 24 heures et l'élimination urinaire des hématies par minute de 70.000. La Prednisone est continuée et la Chloroquine donnée à la dose de 100 mg. par jour, quatre jours par semaine.

En Octobre 1961, la protéinurie a disparu ; l'élimination urinaire des hématies par minute n'est plus qu'à 23.000 ; le taux des protides sanguins est à 59 grammes par litre avec électrophorèse normale. La Prednisone est donnée seule à la dose de 15 mg. par jour, quatre jours par semaine.

En Novembre 1961, l'enfant mesure 151 cm. ; la protéinurie n'a pas réapparu ; l'hématurie est moins importante (10.500 hématies éliminées par minute).

HISTORIQUE.

En décrivant la glomérulo-néphrite membraneuse, en 1938, BELL (9) insiste sur l'absence de toute prolifération cellulaire, tant épithéliale qu'endothéliale, montrant ainsi que l'épaississement de la membrane basale est absolument isolé.

JONES (37), en 1957, constate que certains épaississements de la membrane basale sont dus à la présence d'un dépôt extra-membraneux.

Peu d'auteurs ont publié des observations correspondant à ce type de néphropathie et dans tous les cas il s'agit de malades adultes. SPARGO (59), BERGER (12), MOVAT (46), ont confirmé les constatations de JONES (37) en étudiant les préparations en microscopie électronique.

HISTO-PATHOLOGIE.

La glomérulo-néphrite avec dépôts extra-membraneux est une glomérulite *diffuse* (Figure N° 1).



FIGURE 1 : Observation N° 3. — Glomérulo-néphrite extra-membraneuse. Grossissement $\times 600$. Épaississement important, diffus, généralisé de toutes les parois des capillaires glomérulaires. Aucune hypercellularité notable. Remarquer l'hypertrophie des cellules épithéliales.

Sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine on observe un épaissement diffus, homogène, des parois des capillaires glomérulaires qui se colorent fortement à l'éosine. Les modifications des parois ne s'accompagnent d'aucune prolifération cellulaire. Cependant, on retrouve avec une constance remarquable, une hypertrophie souvent importante des cellules épithéliales dont le cytoplasme est abondant et plus basophile que normalement.

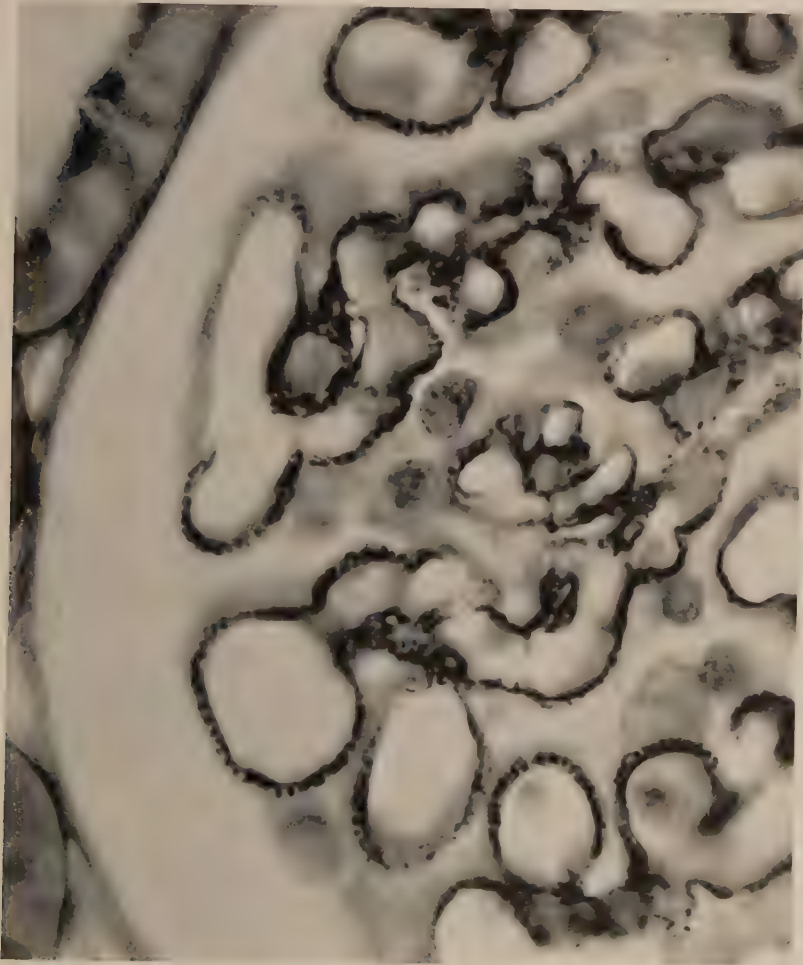


FIGURE 2 : Observation N° 3. — Gomérulo-néphrite extra-membraneuse. Grossissement $\times 2.000$. L'imprégnation argentique de Wilder met en évidence un aspect hâché de la paroi des capillaires.

Les imprégnations argentiques par la méthode de WILDER (Figure N° 2), montrent que cet épaississement est dû à la présence d'un dépôt amorphe, peu argyrophile, coloré en bistre. Il est bordé en dedans par un mince trait noir correspondant à la membrane basale. Il est parsemé de petites formations argyrophiles en forme de « massue », à grosse extrémité externe, perpendiculaires à la membrane basale. L'abondance du dépôt peut effacer ces « massues » en les aplatissant.

Le trichrome de MASSON au bleu d'aniline colore ce dépôt en rouge, alors que la membrane basale se colore en bleu et l'épithélium en gris.

Les études en *Microscopie Electronique* permettent de localiser formellement ce dépôt entre la membrane basale et les podocytes. Il apparaît finement granuleux, franchement plus dense que la basale. Son épaisseur est beaucoup plus irrégulière qu'en microscopie optique ; les pédicelles sont fusionnés ; par endroits, des points de cytoplasme épithélial s'enfoncent dans ce dépôt.

La *nature* de ce dépôt est inconnue. Sa forte acidophilie, sa densité électronique, lui confèrent un caractère fibrinoïde

L'*origine* du dépôt ne peut être affirmée. Il est possible qu'il représente un passage anormal de matériaux pathologiques au travers d'une lésion focale de la lamina densa ou, au contraire, qu'il soit la conséquence d'une lésion primitive de la région correspondante.

Par des techniques spéciales, MELLORS (43, 44) a pu démontrer une localisation élective de gamma-globulines au niveau de ces dépôts, comme au niveau des « wire-loop » de la néphropathie lupique et des nodules hyalins de la glomérulonéphrite lobulaire.

COMMENTAIRES CLINIQUES.

Nous avons eu l'occasion d'étudier trois enfants chez qui la biopsie rénale a montré une glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux. Les renseignements cliniques concernant ces trois malades sont résumés dans les tableaux N° II et III.

TABEAU N° II : GLOMÉRULO-NÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE
CLINIQUE — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (1)

Cas N°	Sexe	Âge de début	Mode de début	Oedèmes	Tension artérielle	État général	Diurèse ml./24 h.	Protéinurie gr./24 h.	Hématies éliminées par minute	Leucocytes éliminés par minute
1	M	11 mois	Fièvre puis oedèmes et hématurie	+	9/4	Bon	100 à 600	1,5	++	750
2	M	25 mois	Oedèmes	+	10/5	Assez bon	300 à 500	0,1 à 0,75	2.275	325
3	M	12 ans 8 mois	Oedèmes	+	13/7	Bon	1.000	3,2	76.500	1.140 (256.000)

TABEAU N° III : GLOMÉRULO-NÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (2)

Cas N°	Ionogramme sanguin	Na urinaire mEq/24 h.	Protides gr./litre	Albumine %	Alpha-2-globulines %	Gamma-globulines %	Lipides gr./litre	Cholestérol total gr./litre	F. G. (1)	Pouvoir de concentration (3)	Pouvoir de dilution (3)	U.I.V. (2)
1	Normal	0,3	37	↓	↑	↓		5,4	70			
2	Normal	11	57	43,9	15,5	21,6	8	1,8	80			
3	Normal	95	46	41,2	24,9	14,2	11,75	2,95		1030	1001	Normale

(1) F. G. : Filtration glomérulaire, clearance de la créatinine endogène corrigée.

(2) U.I.V. : Urographie intra-veineuse.

(3) Densité.

Age et sexe.

Il s'agit de trois garçons.

L'âge des enfants, au début de leur maladie, est très disparate puisqu'il varie entre 10 mois (observation N° 1) et 12 ans (observation N° 3).

Mode de début.

Il n'est jamais possible de mettre en évidence, avec précision, une infection préalable. Certes, dans l'observation N° 1, l'enfant a fait une poussée fébrile, deux mois auparavant, mais l'étiologie n'en est pas connue.

Ce sont les *oedèmes* qui ont constitué le premier signe pathologique. Ils sont toujours très importants. Ils sont associés, de façon constante, à une protéinurie et dans l'observation N° 1 à une hématurie macroscopique.

Avant que ces enfants ne soient hospitalisés aux Enfants-Malades, on avait déjà noté :

- une hypoprotidémie dans les observations N° 1 et N° 2 ;
- une hypercholestérolémie dans l'observation N° 1 ;
- une leucocyturie amicrobienne dans l'observation N° 3.

Nous avons eu la chance d'étudier ces malades au tout début de l'évolution de leur néphropathie : au maximum quatre mois après le début, dans l'observation N° 3.

Clinique.

Le développement staturo-pondéral est normal pour l'âge ; l'état général est bon.

Les *oedèmes* sont encore importants dans l'observation N° 1, ils sont modérés dans l'observation N° 3 et ont déjà disparu dans l'observation N° 2.

La tension artérielle et le fond d'œil sont normaux.

La diurèse quotidienne est normale pour l'âge.

Urines.

Dans tous les cas, il existe une protéinurie ; l'élimination par 24 heures est, certes, inférieure à 3 grammes dans les obser-

vations N° 1 et N° 2, mais elle est néanmoins importante car il s'agit de nourrissons. Dans l'observation N° 3, elle est par contre modérée.

Nous avons observé deux fois une hématurie microscopique importante ; l'hématurie a été passagèrement macroscopique dans les observations N° 1 et N° 3. Il n'y a pas d'hématurie dans l'observation N° 2, pendant la période où ce malade a été étudié.

Deux fois il existait une leucocyturie importante sans infection urinaire ; dans l'observation N° 3, la leucocyturie était normale dans le service, alors qu'elle était très pathologique au début de la maladie.

Protides et lipides sanguins.

Dans tous les cas, nous avons retrouvé une hypoprotidémie.

L'électrophorèse des protéines sériques a montré une seule fois une baisse importante des albumines, 3 fois une augmentation modérée des alpha-2-globulines, une fois une augmentation des gamma-globulines (21,6 % dans l'observation N° 2) ; jamais, d'ailleurs, il n'a été noté l'effondrement du taux des gamma-globulines habituellement observé dans un syndrome néphrotique.

La lipidémie est toujours augmentée mais cette élévation n'est jamais très importante. Dans le service, nous avons observé un taux maximum de 11,5 grammes par litre (observation N° 3) ; dans l'observation N° 1, il y aurait eu une hypercholestérolémie à 5,46 grammes par litre au début de la maladie.

Equilibre hydro-électrolytique.

La diurèse quotidienne est normale.

Le Chlore, le Sodium, le Potassium, le Ph sanguins sont toujours normaux.

L'élimination urinaire du Sodium par 24 heures est basse dans l'observation N° 1, mais il s'agit d'un jeune nourrisson ; elle est normale dans l'observation N° 2 et importante dans l'observation N° 3 (95 milli-équivalents par 24 heures).

Etude fonctionnelle rénale.

L'azotémie est toujours normale.

La clearance de la créatinine endogène corrigée est normale dans les deux cas où elle a été étudiée ; les chiffres sont certes inférieurs à 100 ml. par minute mais peuvent être considérés comme normaux étant donné l'âge des enfants.

Le pouvoir de concentration urinaire est normal dans l'observation N° 3.

Recherches étiologiques (Tableau N° IV).

L'hémogramme nous a montré deux fois une anémie hypochrome ; trois fois on remarque une hyperleucocytose (au-dessus de 10.000 leucocytes par mm³) avec polynucléose neutrophile. Il n'y a pas d'éosinophilie pathologique.

Le taux des *antistreptolysines* est bas les deux fois où il a été étudié.

Une étude immunologique du sérum, une recherche de cellules L.E. dans le sang ont été deux fois négatives.

Les deux *immuno-électrophorèses* ont montré un diagramme de « syndrome néphrotique ».

Evolution (Tableau N° V).

Seuls les malades N° 1 et N° 3 ont été suivis régulièrement pendant respectivement 16 et 22 mois.

La croissance staturale est normale.

La tension artérielle s'élève discrètement dans l'observation N° 1.

Les oedèmes ont persisté 6 mois dans l'observation N° 1 et 8 mois dans l'observation N° 3.

La protéinurie a disparu dans l'observation N° 3.

L'hématurie microscopique persiste chez les deux malades, mais elle est sensiblement moins importante.

Le taux des protides sanguins est redevenu normal dans l'observation N° 1.

Il n'y a, actuellement, aucun signe biologique d'insuffisance rénale ; la clearance de la créatinine endogène corrigée s'est discrètement abaissée dans l'observation N° 1 (75 ml. par

TABLEAU N° IV : GLOMÉRULO NÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE
RECHERCHES ÉTIOLOGIQUES

Cas No	Hématies millions par mm3	Leucocytes par mm3	Eosinophiles %	Anti-Strep-tolysines	Cellules L.E.	Immu-nologie	Immuno-phorèse	Urographie Intra-Veineuse	Biopsie rénale après (en mois)
1	4	16.000	4	25	0		Syndrome néphrotique		4
2	4	11.800	2						3
3	4,8	11.400	4	160	0	Négatif	Syndrome néphrotique	Normale	4

TABLEAU N° V : GLOMÉRULO-NÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE
ÉVOLUTION

Cas No	Etat général	Oedèmes	Tension artérielle	Protéinurie	Hématurie	Protides sanguins	Lipides sanguins	Fonctions rénales globales	Traitement	Recul (en mois)	Décès
1	Bon	↓ 0	Normale	0,25 gr./24 h.	↓ 13.500	63 gr./l. ↑	↓ 6 gr./l.	Clearance de la créatinine 75 ml./l.	Prednisonne Pénicilline	14	0
2	Bon									3	0
3	Bon	↓ 0	Normale	↓ 0	↓ 10.500	59 gr./l. ↑	↓ 6 gr./l.	Normales	Chloroquine Prednisonne Pénicilline	12	0

minute au lieu de 88) ; les difficultés techniques sont très grandes chez un enfant jeune et cette variation ne peut pas être formellement interprétée comme une baisse de la filtration glomérulaire. L'azotémie reste normale.

Traitement.

Les trois enfants ont reçu de la Prednisone, en dehors de notre surveillance dans l'observation N° 2.

Le résultat de ce traitement paraît favorable ; nous venons de voir, à propos de l'évolution, l'amélioration observée chez les malades suivis. Il est certes difficile de juger des effets dans l'absolu car nous manquons de recul. Un enfant (observation N° 3) a reçu de la Chloroquine associée à la Prednisone.

Le malade N° 1 a été biopsié une deuxième fois, un an après la première biopsie ; malgré l'amélioration clinique et biologique, l'épaississement de la paroi des capillaires est plus important.

Conclusion.

Chez l'enfant, le tableau clinique réalisé par la glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux nous paraît caractérisé par l'existence d'un syndrome néphrotique atypique ; l'absence d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale ne permet pas de parler de néphrose mixte mais l'hématurie fréquemment notée, la discrétion de l'hyperlipidémie, la conservation habituelle des albumines sériques, la fréquence d'une leucocyturie amicrobienne donnent à ce tableau une individualité certaine.

Une évolution relativement favorable peut être espérée, aucune insuffisance rénale ne venant compliquer cette néphropathie après plus d'un an.

Aucune étiologie ne peut être proposée. Il est encore trop tôt pour juger de l'effet des thérapeutiques utilisées, qui paraissent agir sur le syndrome biologique mais ne pas modifier les lésions histologiques.

RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LA LITTÉRATURE.

Il est difficile d'utiliser les observations de glomérulonéphrite à dépôts extra-membraneux qui ont été publiées car elles concernent toutes des adultes. Vingt observations comportant des renseignements cliniques et biologiques ont été rapportées par CHURG (17), SPARGO (59), BERGER (12). Le plus jeune des malades avait 17 ans (observation N° 8 de BERGER : 12).

VERNIER (62) considère qu'un tel aspect est caractéristique des épaissements de la membrane basale observés chez l'adulte, les dépôts observés chez l'enfant étant sous-endothéliaux. De même, MOVAT (46), n'a jamais observé ce type de glomérulite chez l'enfant.

Du point de vue clinique, le tableau réalisé chez l'adulte est comparable à celui observé chez l'enfant ; il s'agit le plus souvent d'un syndrome néphrotique avec hématurie.

L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale et la mort ; l'aspect de glomérulite extra-membraneuse a été retrouvé à l'autopsie chez des malades de BELL (9 et 10) et de CHURG (17). Souvent l'installation d'une insuffisance rénale est tardive ; sur 17 malades ayant évolué entre 1 et 3 ans, deux seulement ont une altération des fonctions rénales. Le malade N° 5 de SPARGO (59), a des fonctions rénales globales normales après 6 ans d'évolution.

Il paraît utile d'insister sur les problèmes étiologiques soulevés par SPARGO (59) et BERGER (12). Ces deux auteurs ont observé chez 3 de leurs malades un *Lupus Erythémateux Disséminé* dont la lésion glomérulaire était une glomérulite à dépôts extra-membraneux. Ces auteurs insistent d'autre part sur la fréquence des arthrites et arthralgies précédant ou accompagnant la néphropathie chez leurs malades ; ils voient là un argument supplémentaire en faveur d'une maladie du « collagène ». Nous avons montré, à propos des études étiologiques concernant nos trois malades, que les examens visant à mettre en évidence un Lupus, ont toujours été négatifs.

Les traitements utilisés chez l'adulte sont identiques à ceux qui ont été prescrits chez nos malades : Pénicilline et Prednisone.

BERGER (12) signale que certains malades ont bien réagi à la corticothérapie et que d'autres n'ont pas vu leur évolution influencée.

CONCLUSION.

La glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux est rare chez l'enfant où elle n'a pas été observée antérieurement à nos cas.

Elle est caractérisée du point de vue histo-pathologique par un dépôt siégeant sur le versant épithélial de la membrane basale et par l'absence de toute prolifération cellulaire.

Elle réalise habituellement un syndrome néphrotique atypique dont l'évolution, du moins chez l'enfant, ne paraît pas immédiatement défavorable.

Les observations publiées chez l'adulte nous ont montré que ce type de néphropathie pouvait être observé au cours du Lupus Erythémateux Disséminé. Il est donc logique de rechercher systématiquement cette maladie lorsque la biopsie rénale montre ce type de lésion glomérulaire.

La Corticothérapie a une action indéniable, du moins chez l'enfant, sur le syndrome néphrotique et l'hématurie. Elle ne paraît, par contre, pas modifier l'évolution des lésions glomérulaires.

GROUPE II

GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO-PROLIFÉRATIVE

Sous le nom de *glomérulo-néphrite membrano-proliférative*, R. HABIB (29) a désigné une glomérulite où s'associent une prolifération cellulaire de type endocapillaire et une altération de la paroi des capillaires glomérulaires.

Un tel aspect a été observé et rapporté par de nombreux auteurs sans qu'une individualisation histo-clinique n'en soit faite. Les observations concernant ce type de néphropathie ont été publiées soit sous le nom de glomérulo-néphrite membraneuse, soit sous le nom de glomérulo-néphrite lobulaire.

Nous allons présenter 3 observations de glomérulo-néphrite membrano-proliférative concernant des enfants (observations N° 4 à N° 6).

OBSERVATION N° 4

B... M. est née le 4 Février 1952. C'est le troisième enfant d'une famille de six. Dans ses antécédents, on retrouve des angines fréquentes et une amygdallectomie en 1957.

En Décembre 1959, huit jours après une nouvelle angine, apparaissent des oedèmes de la face et des membres inférieurs. La tension artérielle est à 16/9. On note une protéinurie de 2,7 grammes par litre, une urée sanguine un peu élevée (0,6 gramme par litre). Le médecin prescrit de la Pénicilline, un régime sec, puis pauvre en sel et en protéines.

Nous n'avons que peu de renseignements sur l'évolution de ce premier épisode pathologique ; nous savons cependant qu'en Janvier 1960, après une nouvelle angine, les oedèmes réapparaissent.

C'est à l'occasion d'une troisième poussée oedémateuse qu'elle est adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION DU 15 MARS AU 18 MAI 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille âgée de 8 ans 1 mois ; elle mesure 129 cm. et pèse 31,7 kg. On retrouve des oedèmes de la face et des membres inférieurs, une ascite

peu importante. La tension artérielle est à 15/10. Au fond d'œil les veines sont un peu dilatées ; la tension artérielle rétinienne est à 40. La diurèse quotidienne est d'environ 1 litre. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués lors de son séjour sont résumés ci-après :

- Protéinurie : 3,7 à 9 grammes par 24 heures.
- Elimination urinaire des hématies par minute : 250.000.
- Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.
- Chlore : 111 milli-équivalents par litre de sérum.
- Protides : 40 grammes par litre de sérum.
- Electrophorèse des protéines sériques : baisse parallèle de toutes les fractions.
- Sodium urinaire : 126 milli-équivalents par 24 heures.
- Epreuve de restriction sodée : après 4 jours d'un régime apportant 200 mg. de Sodium par 24 heures, la natrémie n'est pas modifiée, la natriurie passe de 126 et 17 milli-équivalents par 24 heures.
- Lipides : 7,5 grammes par litre de sérum.
- Cholestérol total : 2,1 grammes par litre de sang.
- Urée : 0,23 gramme par litre de sang.
- Clearance de la créatinine endogène corrigée : 132 ml. par minute.
- Pouvoir de dilution urinaire : 1.003.
- Pouvoir de concentration urinaire : 1.012.
- Héмограмme : Globules rouges : 3.500.000 par mm³.
 - Hémoglobine : 6,5 grammes par litre.
 - Polynucléaires éosinophiles : 6 % des leucocytes.
- Vitesse de sédimentation des hématies : 20 mm. à la première heure.
- Recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge : négative.
- Antistreptolysines : 80 unités.
- Audiogramme : normal.
- Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.
- Recherche d'anticorps anti-D.N.A., étude immunologique du sérum : négatives.
- Immuno-électrophorèse des protéines sériques : baisse des albumines, baisse massive des gamma-globulines, baisse très importante de la bêta 1-A globuline. « Ce diagramme fait évoquer un processus immunologique ».
- Age osseux et squelette : normaux.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en Mai 1960, soit 6 mois après le début de la maladie.

Il existe une quarantaine de glomérules sur les préparations examinées. Ils sont tous, dans l'ensemble, altérés mais leur aspect n'est pas toujours identique. Ils sont, en général, également hypercellulaires et l'hyperplasie porte essentiellement sur les cellules endothéliales. Ce qui frappe d'emblée, c'est l'épaississement des parois des capillaires glomérulaires qui est considérable, diffus et homogène. Il peut être comparé à des images de « wire-loop » évocatrices de lupus, mais les imprégnations argentiques

montrent bien qu'il s'agit d'un épaissement propre de la membrane basale : entre deux minces traits noirs existe une large bande bistrée. Cette partie centrale de la basale est, par ailleurs, fortement éosinophile et fortement P.A.S. positif. Par endroits, ces hyalinisations sont importantes et agglutinent les anses capillaires entre elles.

Par places, il existe d'autre part des symphyses inter-floculo-capsulaires sans qu'il y ait, à proprement parler, des images en « croissant ».

La capsule de Bowmann de certains glomérules est très épaisse et présente le même aspect que la membrane basale des capillaires.

Les lésions tubulaires sont discrètes dans l'ensemble, mais on trouve, par places, des tubes à épithélium atrophique dont la lumière est occupée par un cylindre hyalin ; le vitré de certains tubes est très épais et fortement réfringent. Il existe des hématies en abondance dans la plupart des tubes de la corticale.

On note, d'autre part, une fibrose discrète mais généralisée du tissu intersticiel qui est, par places, infiltré de cellules rondes. Il n'existe pas de lésion vasculaire notable.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite proliférative endo-capillaire diffuse avec épaissement des parois des capillaires dû à une altération de la partie centrale de la membrane basale. Atteinte tubulaire et intersticielle modérée.

L'enfant sort du service avec un traitement de Benzathine-Pénicilline.

DEUXIÈME HOSPITALISATION : DU 29 AOÛT AU 9 SEPTEMBRE 1960.

On apprend que depuis la sortie, en Mai 1960, les oedèmes ont, dans l'ensemble, persisté, hormis une disparition transitoire en Juin.

Les oedèmes sont très importants avec ascite quand on revoit l'enfant. Divers examens complémentaires sont à nouveau pratiqués et résumés ci-après :

Protéinurie : 14 grammes par litre.

Elimination urinaire des hématies par minute : 66.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 21.300.

Culture des urines : négative.

Chlore sanguin : 112 milli-équivalents par litre de sérum.

Sodium urinaire : 48 milli-équivalents par 24 heures.

Protides : 37 grammes par litre de sérum.

Lipides : 12 grammes par litre de sérum.

TROISIÈME HOSPITALISATION : DU 24 AU 30 OCTOBRE 1960.

B. M. mesure alors 133 cm. ; elle pèse 32,5 kg. Les oedèmes ont presque complètement disparu. La tension artérielle est à 11,5/7. Les examens complémentaires pratiqués ont donné les résultats suivants :

Protéinurie : 18 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 550.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 265.

Chlore : 116 milli-équivalents par litre de sérum.

Protides : 37 grammes par litre de sérum.

Urée sanguine : 0,3 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 79 ml. par minute.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.015.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

L'enfant est alors envoyé en maison de convalescence. Le seul traitement prescrit reste la Benzathine-Pénicilline.

SÉJOUR AU CHATEAU DES CÔTES : DU 15 JANVIER AU 6 MAI 1961.

Pendant cette période, l'enfant a un régime désodé ; on essaie un traitement par la Chloroquine (100 mg. par jour).

Ce traitement ne modifie ni la protéinurie, ni l'hématurie microscopique. Le taux de protides sanguins redevient normal (77 grammes par litre) et la lipidémie s'abaisse à 6,5 grammes par litre.

QUATRIÈME HOSPITALISATION : NOVEMBRE 1961.

L'enfant va bien. La tension artérielle est à 12/8. Le fond d'œil est normal. Les examens complémentaires pratiqués montrent alors :

Protéinurie : 6 grammes par 24 heures.

Élimination urinaire des hématies par minute : 286.000.

Élimination urinaire des leucocytes par minute : 24.900.

Protides : 44 grammes par litre de sérum.

Lipides : 15 grammes par litre de sérum.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 50 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.001.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.012 (562 milli-osmoles).

OBSERVATION N° 5

G... L. est née le 23 Février 1949. C'est le neuvième enfant d'une famille de neuf. Une de ses sœurs est décédée à l'âge de 17 ans dans des circonstances imprécises. Ses parents et le reste de sa fratrie sont en bonne santé.

On ne retrouve aucun antécédent pathologique important.

En Octobre 1959, trois semaines après une angine fébrile, apparaissent des oedèmes de la face, des membres inférieurs et une ascite. On retrouve une protéinurie à 24 grammes par litre, une leucocyturie (58 par mm³) sans infection urinaire semble-t-il. Le médecin prescrit de la Pénicilline. Les oedèmes vont persister pendant un mois.

Par la suite, elle est suivie régulièrement par son médecin qui constate la persistance de la protéinurie, découvre une hématurie microscopique (44.600 hématies éliminées par minute).

Elle est hospitalisée à Troyes en Décembre 1960. La tension artérielle est à 14/10 ; la protéinurie varie entre 4 et 9 grammes par litre ; l'hématurie microscopique est discrète (6.500 hématies par minute) ; le taux des protides sanguins est normal ; le cholestérol total est retrouvé à 4,8 grammes par litre. Le pouvoir de concentration urinaire est à 1.034 .

Elle est adressée dans le Service pour complément d'étude et hospitalisée aux Enfants-Malades.

PREMIÈRE HOSPITALISATION : DU 30 MARS AU 1^{er} MAI 1961.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille, pubère, âgée de 11 ans 1 mois. Elle mesure 147 cm. et pèse 41,5 kg. Il n'y a pas d'œdème. La tension artérielle est à 11/8 ; le fond d'œil est normal. On retrouve une éruption maculeuse des membres inférieurs qui sera fugace. L'examen clinique est, par ailleurs, négatif. La diurèse quotidienne est d'environ 1 litre. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués lors de son séjour sont résumés ci-après :

Protéinurie : 3 à 4,5 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 11.800.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 1.470.

Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Chlore : 111 milli-équivalents par litre de sérum.

Protides : 65 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 51,5 % ; alpha-2-globulines : 11,1 % ; gamma-globulines : 23 %.

Sodium urinaire : 150 milli-équivalents par 24 heures.

Epreuve de restriction sodée : après 4 jours de régime apportant 200 mg. de Sodium, la natrémie reste inchangée et la natriurie passe de 150 à 10 milli-équivalents par 24 heures.

Lipides : 7,5 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 1,88 gramme par litre de sang.

Urée sanguine : 0,27 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 130 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.001.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.023 (960 milli-osmoles).

Hémogramme : Polynucléaires éosinophiles : 6 % des leucocytes.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Recherche d'anticorps anti-D.N.A. : négative.

Etude immunologique du sérum : « réaction de fixation du complément faiblement positive avec les nucléo-protéines et les constituants cytopexiques des leucocytes ».

Immuno-electrophorèse des protéines sériques : baisse importante de la bêta-1-A globuline.

Audiogramme : normal.

Aldostérone urinaire : moins de 1 micro-gramme par 24 heures.

Biopsie rénale.

Une ponction-biopsie rénale est pratiquée en Avril 1961, soit 19 mois après le début de la maladie.

Une dizaine de glomérules sont visibles sur le fragment de rein examiné. En dehors d'un glomérule en « pain à cacheter », tous les autres glomérules ont le même aspect. Ils sont tous très volumineux et très richement cellulaires. L'hypercellularité porte essentiellement sur les cellules endocapillaires mais on

note également, à l'intérieur du floculus, d'assez nombreux polynucléaires. Ces cellules sont entourées par une substance hyaline dense, fortement colorée par le P.A.S. et, malgré une ébauche de lobulation du floculus, il n'existe nulle part de véritable nodule hyalin centro-lobulaire comme on peut en voir dans une glomérulite lobulaire typique. D'autre part, il existe de très importantes modifications des parois des capillaires glomérulaires à type d'épaississement et de « feuilletage ».

Il n'y a pas de prolifération des cellules épithéliales, excepté dans un des glomérules, où on note un « croissant épithélial ». La capsule de Bowmann est toujours épaissie et parfois lamellaire. Les tubes sont, dans l'ensemble, peu altérés. Par contre, il existe une discrète fibrose du tissu interstitiel, à l'intérieur duquel on note de nombreux amas de lipophages. Il n'a pas été vu de lésion vasculaire sur le fragment examiné.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite proliférative diffuse de type endo-capillaire avec épaississement considérable, lamellaire ou « feuilleté » des parois des capillaires du floculus. Lésions tubulaires et interstitielles modérées.

L'enfant sort du Service avec un traitement comportant de la Benzathine-Pénicilline et de la Chloroquine (200 mg. par jour).

DEUXIÈME HOSPITALISATION : NOVEMBRE 1961.

On apprend que l'enfant a fait une poussée oedémateuse transitoire ; la Chloroquine a été arrêtée par le médecin en raison d'une dépigmentation des cheveux et remplacée par de la Dexaméthasone à des doses et pendant une durée non précisées.

Elle mesure 150 cm. et pèse 46,7 kg. Il n'y a pas d'oedème. La tension artérielle est à 15/8.

La protéinurie est de 3 grammes par 24 heures ; l'hématurie persiste (45.600 hématies éliminées par minute) ; le taux des protides sanguins reste normal ; la lipidémie est, par contre, plus élevée : 12,5 grammes par litre avec 2,65 grammes par litre de cholestérol total.

La clearance de la créatinine endogène corrigée est de 68 ml. par minute.

Le pouvoir de concentration urinaire s'est discrètement amélioré : 1.025, soit 1.037 milli-osmoles au lieu de 960.

OBSERVATION N° 6

Ch... N. est née le 24 Avril 1946. On ne retrouve chez elle aucun antécédent pathologique important.

En Mars 1960, quelques jours après une angine traitée par 2 injections de Pénicilline, apparaissent des oedèmes des paupières et des membres inférieurs. On constate une protéinurie de 1,5 gramme par litre.

Elle est alors adressée à l'Hôpital des Enfants-Malades et hospitalisée dans le Service.

HOSPITALISATION : DU 12 AVRIL AU 3 JUIN 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille pubère, âgée de 14 ans. Elle mesure 163 cm. et pèse 71 kg. (10 kg. de plus que son poids normal). On retrouve des oedèmes des membres inférieurs, remontant jusqu'aux genoux. La tension artérielle est à 14/10 ; le fond d'œil est normal. L'examen clinique est par ailleurs négatif ; l'état général est bon. La diurèse quotidienne varie entre 1 et 2 litres. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués lors de son séjour dans le Service sont résumés ci-après :

Protéinurie : 9,75 à 19 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 75.000, 140.000

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 6.200.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 40 à 50 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : baisse plus marquée pour les albumines et les gamma-globulines.

Lipides : 8,75 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 2,56 grammes par litre de sang.

Sodium urinaire : 175 milli-équivalents par 24 heures.

Urée sanguine : 0,17 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 146 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.005 (?).

Pouvoir de concentration urinaire : 1.025.

Hémogramme : Polynucléaires éosinophiles : 21 % des leucocytes.

Vitesse de sédimentation des hématies : 20 mm. à la première heure.

Antistreptolysines : 50 unités.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Recherche d'anticorps anti-D.N.A., étude immunologique du sérum : négatives.

Immuno-électrophorèse des protéines sériques : baisse massive des gamma-globulines, baisse modérée des albumines, peu de modification des bêta 1-A globulines : « syndrome néphrotique typique ».

Audiogramme : normal.

Urographie intra-veineuse : retard de sécrétion ; morphologie des cavités excrétrices normale.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en Mai 1960, 1 mois 1/2 après le début de la maladie.

Il existe une cinquantaine de glomérules sur les préparations examinées ; ils sont tous altérés et ont tous sensiblement le même aspect. Ils sont volumineux et très richement cellulaires. L'hypercellularité porte à la fois sur les cellules endothéliales et les cellules inter-capillaires ; nulle part n'est réalisée

d'image en « croissant ». Les parois des capillaires sont considérablement épaissies mais relativement distinctes les unes des autres.

Les colorations argentiques et la coloration par le P.A.S. montrent que ces parois ont un aspect « feuilleté ».

La présence de polynucléaires n'est pas rare à l'intérieur du floculus.

Cinq des glomérules examinés ont un aspect un peu particulier en ce sens que les lésions du floculus sont sensiblement comparables à celles décrites, bien que les glomérules soient moins volumineux ; leur capsule de Bowmann est très épaissie, comme doublée par un épais anneau de conjonctif, et parfois, entourée par un manchon de cellules inflammatoires.

Les tubes sont dans l'ensemble peu altérés ; cependant, certains sont atrophiés et ont une vitrée très épaissie ; d'autres contiennent des cylindres calcaires dans leur lumière ; la plupart contiennent des hématies.

Il existe une fibrose discrète du tissu intersticiel qui, en de rares endroits, est parsemé de quelques cellules rondes et surtout, il faut noter, la présence de nombreuses plages de lipophages groupés en amas.

Il n'existe pas de lésions vasculaires notables, tout au moins au niveau des petites artères examinées. Cependant, il y a un épaississement net des parois des artérioles afférentes avec parfois présence d'une substance réfringente, plus éosinophile, de type fibrinoïde, en pleine paroi. Ces dépôts fibrinoïdes ne sont pas rares non plus dans les parois de quelques capillaires glomérulaires.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite diffuse de type endo-capillaire avec épaississement considérable, lamellaire ou « feuilleté » des parois du floculus, ou glomérulo-néphrite membrano-proliférative.

Evolution.

Depuis sa sortie, l'enfant est suivie régulièrement à la consultation ; elle reçoit de la Benzathine-Pénicilline.

Les oedèmes persistent avec quelques périodes de rémission ; la tension artérielle reste normale.

En Octobre 1960, on lui prescrit un traitement associant de la Chloroquine (200 mg. par jour) et de la Chlorothiazide ; la protéinurie et l'hématurie microscopique persistent :

Protéinurie : 5 à 19 grammes par 24 heures.

Hématies éliminées par minute : 19.500 à 279.000.

En Avril 1961, la clearance de la créatinine endogène corrigée est de 50 ml. par minute (?) ; le pouvoir de concentration urinaire est à 1.034.

DEUXIÈME HOSPITALISATION : DU 27 JUIN AU 5 JUILLET 1961.

Ch... N. mesure 165 cm et pèse 79 kg.

La protéinurie est de 4,2 grammes par 24 heures. L'élimination urinaire des hématies par minute est à 66.500 et celle des leucocytes à 5.610. L'éosinophilie sanguine est à 22 %.

Le taux des protides sanguins est de 60 grammes par litre et celui des lipides de 9,5 grammes par litre.

La clearance de la créatinine endogène corrigée est de 122 ml. par minute.
Le pouvoir de concentration urinaire est de 1.156 milli-osmoles.

La Chloroquine est continuée.

HISTORIQUE.

Sans porter le nom que lui a donné R. HABIB (29), la glomérulo-néphrite membrano-proliférative est connue de longue date. Son isolement du cadre des glomérulo-néphrites membranueuses est, par contre, récent.

ALLEN (1) signale que l'épaississement diffus et uniforme des parois des capillaires peut être associé à une prolifération modérée et à un gonflement, surtout des cellules endothéliales des glomérules. Une des reproductions de coupe histologique (I, page 161), représente ce que nous appelons une glomérulo-néphrite membrano-proliférative, mais est intitulée « glomérulite membraneuse ». C'est déjà étendre abusivement la définition de BELL (9).

PARRISH (48) parle de glomérulo-néphrite membraneuse avec augmentation de la cellularité.

R. HABIB et J. HAMBURGER (28, 31), décrivent un type de glomérulo-néphrite caractérisé par « un épaississement de la paroi des capillaires avec prolifération endocapillaire », qui correspond à ce que R. HABIB (29) appelle maintenant glomérulo-néphrite membrano-proliférative.

HISTO-PATHOLOGIE (Figure N° 3).

La glomérulo-néphrite membrano-proliférative est caractérisée par :

- une atteinte glomérulaire diffuse avec augmentation de taille des glomérules ;
- une prolifération des cellules endocapillaires (endothéliales et inter-capillaires) ;
- un épaississement considérable, diffus, de toutes les parois des capillaires glomérulaires.

Il n'est pas rare de trouver, à l'intérieur du flocculus, quelques anses capillaires fusionnées formant un amas nodulaire hyalin.

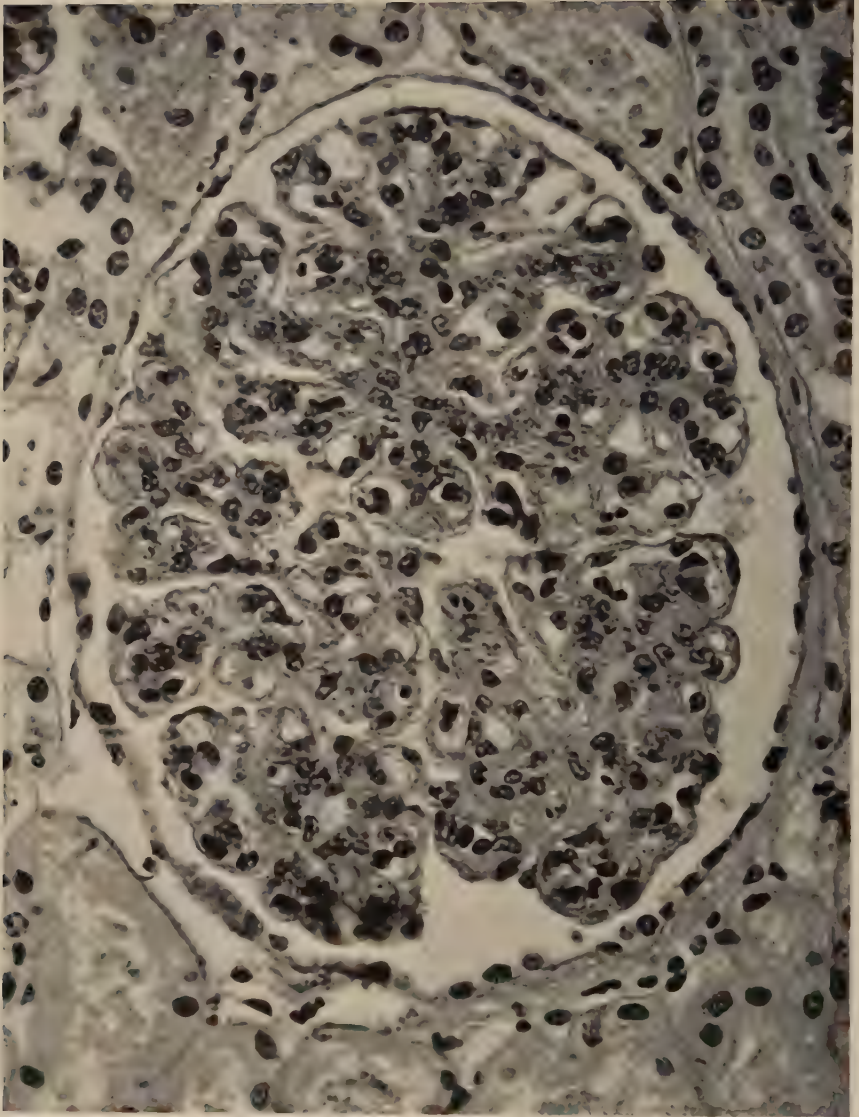


FIGURE 3 : Observation N° 7. — Glomérulo-néphrite membrano-proliférative. Grossissement $\times 600$. Noter l'épaississement irrégulier des parois des capillaires glomérulaires et l'hypercellularité importante intéressant essentiellement les cellules endo-capillaires (endothéliales et inter-capillaires).

Contrairement à ce qui s'observe dans les glomérulo-néphrites lobulaires, les nodules sont rares et irrégulièrement répartis.

L'épaississement de la membrane basale, qui est un des éléments fondamentaux de l'aspect histologique de glomérulite

membrano-proliférative, peut relever de plusieurs processus. On en décrit *trois types*.

On peut observer un *dépôt inter-membrano-épithélial* ou endo-membraneux. En microscopie optique, la membrane basale est ici bordée en dedans par un dépôt fortement acido-phile, P.A.S. positif, coloré en bistre par la réticuline de WILDER. En microscopie électronique, il existe des dépôts homogènes de substance fibrinoïde, plus denses et plus osmiophiles que la membrane basale, situés entre elle et l'endothélium qui est généralement très altéré en regard.

Cet aspect est habituellement décrit dans le Lupus Erythémateux Disséminé, réalisant l'anse en « fil de fer » ou « wire-loop ». On le retrouve au niveau de certaines anses capillaires de glomérulite membrano-proliférative et même de glomérulite lobulaire.

Le deuxième aspect est le *feuilletage* de la membrane basale. C'est peut-être un aspect évolutif du précédent. Un tel aspect est bien visible sur les colorations argentiques où l'on voit la membrane basale bordée en dedans par une, ou plusieurs bandes argyrophiles, souvent assez irrégulières. L'étude en microscopie électronique montre, de dehors en dedans : la membrane basale du cytoplasme endothélial, du membranoïde, le cytoplasme d'une autre cellule endothéliale bordant la lumière capillaire.

Le troisième aspect est l'*altération de la partie centrale* de la membrane basale (BERGER et GALLE : 13). Avec les colorations habituelles, la partie centrale de la membrane basale paraît très éosinophile et P.A.S. positif. Les imprégnations argentiques révèlent un aspect très caractéristique : deux minces traits noirs bordent une large bande bistre. L'examen en microscopie électronique (Figure N° 4) montre un épaississement assez régulier de la membrane basale qui peut atteindre jusqu'à 10.000 Angstrom et qui est occupé par une substance extrêmement dense. Seules sont parfois respectées, une mince bande externe et rarement une mince bande interne. Cette lésion intéresse non seulement les capillaires glomérulaires, mais encore les membranes basales des *capillaires péri-tubulaires*.

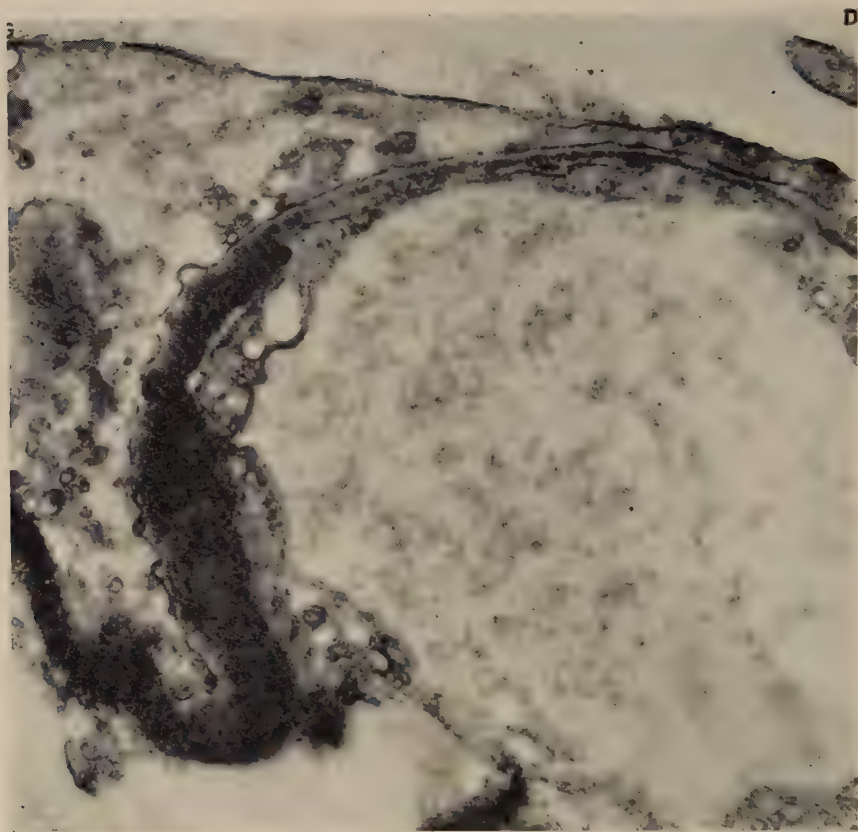


FIGURE 4: Observation N° 6. — Glomérulo-néphrite membrano-proliférative. Dans cette observation, la microscopie électronique a montré que l'épaississement des parois des capillaires glomérulaires était du à une altération de la partie centrale de la membrane basale. Sur ce cliché, on voit, à droite, la membrane basale normale et, à gauche, la membrane basale pathologique, considérablement épaissie et osmiophile.

Cliché du à l'obligeance du docteur GALLE. Laboratoire de microscopie électronique du professeur HAMBURGER.

La glomérulo-néphrite membrano-proliférative doit être formellement isolée de la classique glomérulo-néphrite membraneuse de BELL (9). On peut dire qu'une prolifération endocapillaire glomérulaire correspond toujours à l'un des trois types d'épaississement de la membrane basale que nous avons décrits.

Cette lésion ne paraît pas correspondre à une forme évolutive d'altération mineure de la membrane basale, observée, par exemple, dans la néphrose lipoidique pure de l'enfant.

Il n'est pas possible de savoir si cet aspect reste stable, tout

au long de l'évolution de la maladie, ou si la glomérulo-néphrite membrano-proliférative devient une glomérulo-néphrite lobulaire avant d'aboutir à la hyalinose totale des glomérules. Il n'existe sur ce sujet aucun document dans la littérature. Dans nos trois observations, nous avons observé des aspects histopathologiques comparables chez les malades biopsiés après un mois 1/2 d'évolution (observation N° 6) et 19 mois d'évolution (observation N° 5). Seules des biopsies répétées chez nos trois malades permettront de préciser les modalités évolutives de la glomérulite membrano-proliférative. Cette notion n'est pas purement spéculative ; elle est fondamentale, en particulier, pour la compréhension de la pathogénie de la glomérulo-néphrite lobulaire.

COMMENTAIRES CLINIQUES.

Les renseignements cliniques concernant nos trois malades sont résumés dans les tableaux N° VI et N° VII.

Age et sexe.

Il s'agit de trois filles.

Au début de leur maladie, elles étaient âgées respectivement de 8, 10 et 14 ans.

Mode de début.

Dans tous les cas la maladie a débuté dans les suites immédiates d'une angine fébrile. On pouvait porter le diagnostic de glomérulo-néphrite aiguë post-streptococcique devant l'association d'oedèmes, de protéinurie, d'hypertension artérielle modérée (observation N° 4), d'hyperazotémie transitoire (observation N° 4). Malheureusement, aucune recherche de streptocoque hémolytique n'a été faite lors de l'épisode initial.

C'est l'évolution défavorable de cette glomérulo-néphrite dite aiguë qui a amené deux des enfants dans le service. Les oedèmes évoluaient par poussées dans l'observation N° 4 ; la protéinurie et l'hématurie persistaient dans l'observation N° 5.

TABLEAU N° VI : GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO PROLIFÉRATIVE
CLINIQUE — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (1)

Cas N°	Sexe	Age de début	Mode de début	Oedèmes	Tension artérielle	Etat général	Diurèse ml./24 h.	Protéinurie gr./24 h.	Hématies éliminées par minute	Leucocytes éliminés par minute
4	F	7 ans 10 mois	Angine 5 jours après oedèmes	+	15/10	Assez bon	1.000	3,7 à 9	250.000	21.300
5	F	10 ans 7 mois	Angine 21 jours après oedèmes	+	11/8	Bon	1.000	3,5	11.800	1.470
6	F	13 ans 11 mois	Angine qq. jours après oedèmes	+	14/10	Bon	1.000 à 2.000	9,5 à 19	140.000	6.200

TABLEAU N° VII : GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO PROLIFÉRATIVE
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (2)

Cas N°	Tonogramme sanguin	Na urinaire mEq/24 h.	Protides sanguins gr./l.	Albumines %	Alpha-2-globulines %	Gamma-globulines %	Lipides gr./l.	Cholestérol total gr./l.	F. G. (1)	Pouvoir de dilution (2)	Pouvoir de concentration (2)
4	Chlore : 111 mEq/l.	126	40	↓ +	↓ +	↓ +	7,5	2,1	132	1.003	1.012
5	Chlore : 111 mEq/l.	150	65	51,5	11,1	23	7,5	1,88	130	1.001	1.023
6	Normal	175	40 à 50	↓ +	Normal	↓ +	8,75	2,56	146	1.005 (?)	1.025

Examen clinique.

Nos trois malades sont en bon état général ; leur développement staturo-pondéral est normal.

Deux ont des oedèmes importants (observations N° 4 et N° 6).

B. M. (observation N° 4) a une hypertension artérielle et des veines rétiniennes dilatées.

G. L. (observation N° 5) avait à l'entrée une éruption maculeuse des membres inférieurs qui fut transitoire.

L'examen clinique n'a pas apporté d'autre élément ; la température est normale et le restera tout au long de l'hospitalisation.

Urines.

Une *protéinurie* est toujours retrouvée ; elle est importante, dépassant 3 grammes par 24 heures, atteignant même 19 grammes par 24 heures dans l'observation N° 6.

L'*hématurie* microscopique est, de même, constante, dépassant 100.000 hématies éliminées par minute dans les observations N° 4 et N° 6. Deux fois elle était associée à une *Leucocyturie* franchement pathologique (observations N° 4 et N° 6), sans qu'il soit possible de parler de phénomène d'entraînement et sans qu'il y ait d'infection urinaire décelable à la culture.

Protides et lipides sanguins.

La protidémie se situe aux environs de 40 grammes par litre de sérum chez deux malades (observations N° 4 et N° 6) ; elle est normale chez G. L. (observation N° 5).

La lipidémie est toujours supérieure à la normale mais cette élévation n'est que peu importante ; les taux se situent entre 7,5 et 8,75 grammes par litre.

Equilibre hydro-électrolytique.

Deux fois (observations N° 4 et N° 5) il existait une *hyperchlorémie* sanguine, sans acidose, sans hypernatrémie. Il

était tentant d'expliquer ceci, comme le fait REUBI (51), par une compensation à la baisse des protéines sériques dans la colonne des anions. Ceci se vérifie dans l'observation N° 4 : pour une protidémie à 40 grammes par litre de sérum, le Chlore est à 111 milli-équivalents ; dans l'observation N° 5, par contre, cette explication ne peut plus être proposée car la protidémie est normale et le Chlore à 111 milli-équivalents.

La *diurèse* est normale, voire abondante.

L'*élimination urinaire de Sodium* par 24 heures est toujours très importante :

126 milli-équivalents par 24 heures dans l'observation N° 4.

150 milli-équivalents par 24 heures dans l'observation N° 5.

175 milli-équivalents par 24 heures dans l'observation N° 6.

L'élimination urinaire quotidienne de Chlore est parallèle à celle du Sodium, celle du Potassium est normale.

Ces constatations prennent d'autant plus d'importance quand on sait que deux des malades (observations N° 4 et N° 6) avaient des oedèmes importants.

Il n'existe donc *pas de syndrome de rétention sodée* au cours du syndrome néphrotique observé chez ces malades.

Il était alors possible d'envisager une fuite urinaire de Sodium qui aurait alors traduit une altération tubulaire (d'autant que l'on sait l'existence de lésions de la membrane basale tubulaire dans un des trois types de glomérulo-néphrite membrano-proliférative). En fait, les épreuves de restriction sodée qui ont été pratiquées chez B.M. et G.L. (observations N° 4 et N° 5), n'ont pas montré de fuite anormale de Sodium en régime carencé.

Un dosage de l'*aldostérone* urinaire a été pratiqué dans l'observation N° 5 ; il est inférieur à 1 micro-gramme par 24 heures (le taux des protides sanguins était normal le jour du prélèvement).

Etude des différentes fractions protéiques sériques.

L'électrophorèse des protéines sériques, qui a été pratiquée chez nos trois malades, n'a pas montré l'aspect habituellement rencontré au cours d'un syndrome néphrotique.

Il n'y a pas de baisse franche, élective, des albumines malgré l'hypoprotidémie. Les alpha-2-globulines ne sont jamais augmentées. Les gamma-globulines sont certes abaissées dans deux observations, mais élevées dans l'observation N° 5.

L'immuno-électrophorèse des protéines sériques a confirmé la relative conservation des albumines. B. ANTOINE (3) a fait des constatations analogues dans des observations de glomérulonéphrite lobulaire de l'adulte.

Essai d'explication du syndrome biologique.

En appliquant à nos malades les théories proposées par METHCOFF (45) et FINDLEY (21) sur la pathogénie des oedèmes néphrotiques, on pourrait penser que le maintien d'un taux d'albumines conserve une pression oncotique plasmatique suffisante, qu'il n'y a pas d'hypovolémie importante, et que, par voie de conséquence, il n'y a pas d'hypersécrétion d'aldostérone et donc pas de rétention sodée. Nous nous garderons bien, en fait, de dégager des enseignements de ces observations, réservant à de plus compétents que nous le soin de concevoir les théories pathogéniques.

Etude des fonctions rénales globales lors de la première hospitalisation.

L'azotémie est toujours normale.

La clearance de la créatinine endogène est toujours supérieure à 120 ml. par minute.

Par contre, le pouvoir de concentration urinaire est toujours perturbé ; les densités maximales sont en effet de :

1.012 dans l'observation N° 4

1.023 dans l'observation N° 5

1.025 dans l'observation N° 6

Recherches étiologiques (Tableau N° VIII).

L'hémogramme montre une fois une anémie hypochrome (observation N° 4) et trois fois une éosinophilie sanguine. Le pourcentage des polynucléaires éosinophiles est égal à 6 %

des leucocytes dans deux cas et atteint 22 % dans un cas (observation N° 6).

Le dosage des *antistreptolysines* est normal les deux fois où il a été pratiqué ; dans l'observation N° 6, cet examen a été fait au tout début de l'évolution.

L'*audiogramme* est normal chez les trois malades.

La recherche de *cellules L.E.* dans le sang, la recherche des anticorps spécifiques du Lupus Erythémateux Disséminé ont été trois fois négatives. L'étude *immunologique* du sérum est négative dans deux cas et trop discrètement positive pour avoir une valeur dans l'observation N° 5.

La baisse de la Béta 1-A globuline à l'immuno-électrophorèse, observée chez deux malades (observations N° 5 et N° 6), perd sa valeur d'orientation vers un « processus immunologique » au cours d'un syndrome néphrotique.

Il n'est donc pas possible de mettre en évidence une étiologie précise. L'observation N° 5 est cependant intéressante car on a l'association : d'un taux de protides normal, d'une discrète hypergammaglobulinémie, d'une baisse massive de la Béta 1-A globuline et d'une étude immunologique du sérum douteuse.

Evolution (Tableau N° IX).

Nos trois malades sont suivis régulièrement depuis la première hospitalisation. Les *oedèmes* ont persisté un an dans l'observation N° 4 ; ils ont réapparu une fois, de façon transitoire, dans l'observation N° 5 ; ils persistent dans l'observation N° 6. L'hypertension artérielle, notée au début de l'observation N° 4, a disparu ; la tension artérielle est normale dans l'observation N° 6 ; elle s'est légèrement élevée dans l'observation N° 5.

Ces enfants restent en bon état général ; leur croissance staturale est normale.

L'hématurie et la protéinurie persistent dans tous les cas. Il en est de même pour l'hypoprotidémie quand elle était notée (observations N° 4 et N° 6) ; la lipidémie est à son taux maximum au dernier examen chez G. L. et Ch. N. (observation N° 5 et N° 6) ; elle dépasse 12 grammes par litre.

TABEAU N° VIII : GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO PROLIFÉRATIVE
RECHERCHES ÉTIOLOGIQUES

Cas N°	Hématies par mm3	Leucocytes par mm3	Eosinophiles %	Anti-strep- tolysines	Cellules L. E.	Immuno- logie	Immuno- électro- phorèse	Urographie intra- veineuse	Biopsie rénale après le début (en mois)
4	3,5	5.600	6	80	0	Négatif	Syndrome néphrotique		6
5	4,3	9.300	6		0	Négatif	Syndrome néphrotique baisse de Béta 1-A	Normale	19
6	4,5	9.600	21	50	0	Négatif	Syndrome néphrotique avec baisse de Béta 1-A	Retard de secrétion	1 1/2

TABEAU N° IX : GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO PROLIFÉRATIVE
ÉVOLUTION

Cas N°	Etat général	Oedèmes	Tension artérielle	Protéinurie	Hématurie	Protides sanguins	Lipides sanguins	Fonctions rénales globales	Traitement	Recul en mois	Décès
4	Bon	↓ 0	↓ 12/8	6 à 18 gr. par 24 h.	=	=	↑ 15 gr./l.	créatinine : 50 Pouvoir de concentration : 1.012	Pénicilline Chloroquine	23	0
5	Bon	Une poussée	↑ 15/8	=	↑ 46.500	=	↑ 12,5	créatinine : 68 Pouvoir de concentration : 1.028	Pénicilline Chloroquine	25	0
6	Bon	↓	Normal	↓ 4,2 gr./l.	=	↑ 60 gr./l.	=	créatinine : 122 concentration : 1.156 milli- osm.	Pénicilline Chloroquine	21	0

La filtration glomérulaire s'abaisse dans les observations N° 4 et N° 5 :

50 ml. par minute au lieu de 132 (observation N° 4)

68 ml. par minute au lieu de 130 (observation N° 5)

Le pouvoir de concentration urinaire reste bas dans l'observation N° 4 ; dans les deux autres cas, on peut remarquer une très légère amélioration :

— 1.028 au lieu de 1.023 dans l'observation N° 5 ;

— 1.156 milli-osmoles au lieu de 1.025 dans l'observation N° 6.

Après respectivement 23 mois d'évolution (observation N° 4), 25 mois (observation N° 5) et 21 mois (observation N° 6), nous pouvons certes dire qu'il existe une insuffisance rénale globale mais nous ne pouvons pas affirmer qu'elle soit grave ou très rapidement évolutive.

Traitement.

Nos trois malades reçoivent une prophylaxie anti-infectieuse par la Benzathine-Pénicilline.

Un traitement par les corticoïdes a été prescrit une fois en dehors de notre surveillance.

Nos trois malades ont reçu de la Chloroquine ; les résultats ne peuvent être étudiés que chez B. M. et Ch. N. La protéinurie, l'hématurie persistent. Le taux des protides sanguins passe de 40 à 60 grammes par litre dans l'observation N° 6. L'hyperlipidémie persiste ou se précise. Les épreuves fonctionnelles rénales ne paraissent pas profondément modifiées ni dans le sens d'une amélioration, ni dans le sens d'une aggravation.

CONCLUSION.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observation utilisable concernant des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives chez l'enfant. Chez l'adulte, des aspects histologiques analogues aux nôtres, sont classés dans divers groupes : glomérulite lobulaire ou membraneuse.

Du point de vue histologique cette néphropathie est caractérisée par une atteinte glomérulaire diffuse faite d'une proli-

fération cellulaire endocapillaire et d'un épaissement de la membrane basale pouvant réaliser trois types.

Les principales caractéristiques cliniques ne peuvent être que soupçonnées après l'étude de nos trois observations.

Le début est post-angineux sans qu'il soit possible de faire la preuve du rôle du streptocoque hémolytique.

Au cours de l'évolution est réalisé un syndrome néphrotique atypique du fait de l'association d'une hématurie et souvent d'une leucocyturie, de l'absence de rétention sodée, de la discrétion de l'hyperlipidémie.

Une éosinophilie sanguine est constamment observée.

L'insuffisance rénale paraît s'installer précocement mais nous manquons de recul pour en apprécier l'évolution.

Les thérapeutiques proposées ne paraissent pas, actuellement, modifier le syndrome biologique et l'évolution de la maladie.

GROUPE III

GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE

Le terme de glomérulo-néphrite lobulaire a été introduit par ALLEN (1) pour désigner un aspect histo-pathologique très spécial, connu de longue date, et correspondant, sur le plan clinique, au syndrome néphrotique « mixte » de l'adulte.

Aux nombreuses observations qui ont été rapportées, concernant plus souvent des adultes que des enfants, nous allons ajouter six nouveaux cas.

A propos de ces six observations, et de celles recueillies dans la littérature pédiatrique, nous tenterons de préciser les signes cliniques et biologiques de ce type de néphropathie et d'en fixer les modalités évolutives.

Nos six malades ont été répartis en deux groupes :

— dans les observations N° 7 à N° 9, l'aspect histologique paraît correspondre à des formes de début de la maladie ;

— dans les observations N° 10 à N° 12, il s'agit de formes histologiquement typiques.

OBSERVATION N° 7

L... A. est née le 27 Mai 1949. C'est le premier enfant d'une famille de deux. On ne retrouve aucun antécédent pathologique important.

En Février 1960, l'enfant est hospitalisée à Elbœuf où on porte le diagnostic de glomérulo-néphrite aiguë ; on retrouve alors une protéinurie de 2 grammes par 24 heures, une hématurie macroscopique, une urée sanguine à 0,7 gramme par litre. Le taux des antistreptolysines passe de 510 à 1.800 unités. Elle reçoit de la Pénicilline et un régime sans sel. Elle sort au bout de quelques semaines, à la demande des parents.

En Mai 1960, l'enfant est hospitalisée à Rouen (Dr DAILLY). Elle est fatiguée, pâle ; la tension artérielle maxima est à 13 ; il existe une hépatomégalie ; l'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche. Les examens complémentaires qui ont été pratiqués ont donné les résultats suivants :

Protéinurie : 6 grammes par litre.

Elimination urinaire des hématies par minute : 1.700.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 66.000.

Hémogramme : Globules rouges : 2.900.000 par mm³.

Protides : 49 grammes par litre de sérum.

Urée sanguine : normale.

L'enfant est alors adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 9 AU 21 JUILLET 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille âgée de 11 ans 2 mois ; elle mesure 140 cm. et pèse 28 kg. ; elle est fatiguée, maigre et pâle. On ne retrouve que de discrets oedèmes malléolaires ; la tension artérielle est à 10/6 ; le fond d'œil est normal. L'examen clinique est par ailleurs normal. La diurèse quotidienne est d'environ 1 litre. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 8 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 622.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 13.600.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Sodium urinaire : 38 milli-équivalents par 24 heures.

Protides : 47 grammes par litre de sérum.

Urée sanguine : 0,25 gramme par litre .

Hémogramme : Globules rouges : 4.480.000 par mm³.

Polynucléaires éosinophiles : 6 % des leucocytes.

Audiogramme : normal.

L'enfant sort après 12 jours d'hospitalisation, à la demande de ses parents.

DEUXIÈME HOSPITALISATION : DU 3 AOUT AU 8 SEPTEMBRE 1960.

L... A. n'a reçu que de la Pénicilline depuis Juillet 1960 ; le régime sans sel prescrit n'a pas été suivi.

Elle mesure 143 cm. et pèse 31,9 kg. Les oedèmes sont plus importants. La tension artérielle est à 12/9. On remarque une éruption maculeuse des membres inférieurs, bilatérale et symétrique faite d'éléments s'effaçant à la pression ; cette éruption sera fugace.

Les *examens complémentaires* pratiqués lors du deuxième séjour sont résumés ci-après :

Protéinurie : 18 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 1.375.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 5.185.

Protides : 39 grammes par litre de sérum.

Lipides : 9,5 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 2,9 grammes par litre de sang.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Sodium urinaire : 19,5 milli-équivalents par 24 heures.

Chlore urinaire : 50 milli-équivalents par 24 heures.

Urée sanguine : normale.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.001.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.018.

Vitesse de sédimentation des hématies : 55 mm. à la première heure.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : 3 fois négative.

Recherche d'anti-corps anti-D.N.A., étude immunologique du sérum : négatives.

Antistreptolysines : 100 unités.

Biopsie rénale.

Une ponction-biopsie rénale est pratiquée en Septembre 1960, soit 9 mois après le début de la maladie.

La ponction-biopsie a ramené deux fragments. L'un n'intéresse que la médullaire qui ne présente aucune modification importante en dehors de l'épaississement du vitré de certains tubes et d'une très discrète fibrose du tissu interstitiel, par places.

L'autre fragment, de faible volume, a été prélevé au niveau de la corticale et comporte 5 glomérules. Ceux-ci ont tous un aspect comparable ; on y note une accentuation très nette de la lobulation du floculus accompagnée d'une prolifération importante des cellules endocapillaires. Sur 2 d'entre eux, il existe une synéchie partielle entre le floculus et la capsule qui est, par ailleurs, épaissie.

A l'intérieur de la plupart des lobules dessinés par le floculus, il existe un amas nodulaire de substance hyaline. Sur un des glomérules, il a été vu un thrombus fibrinoïde dans une lumière capillaire.

Les altérations tubulaires sont, dans l'ensemble, discrètes. Il existe une fibrose discrète du tissu interstitiel qui est, par places, infiltré de cellules rondes. Il existe une hyalinose sous-endothéliale des artérioles afférentes aux glomérules intéressés par la préparation.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite proliférative endocapillaire diffuse, avec accentuation de la lobulation et nodules hyalins centro-lobulaires irréguliers. Lésions tubulaires et interstitielles modérées. Hyalinose sous-endothéliale de quelques artérioles afférentes.

Evolution.

L'enfant n'est revue qu'en Octobre 1961. On apprend que les oedèmes ont disparu définitivement en Octobre 1960. Elle n'a reçu aucun traitement.

TROISIÈME HOSPITALISATION : OCTOBRE 1961.

Elle est âgée de 12 ans 7 mois ; elle mesure 150 cm. (+7 cm. en 1 an) et pèse 39 kg. Il n'y a pas d'oedème.

La protéinurie reste d'environ 5 grammes par 24 heures ; l'hématurie est nettement moins importante : 9.150, puis 22.000 hématies éliminées par

minute. L'hypoprotidémie et l'hyperlipidémie modérées persistent. L'éosinophilie sanguine est à 7 % des leucocytes. Une nouvelle recherche de cellules L.E. dans le sang est négative.

Le pouvoir de concentration urinaire est à 1.021 (837 milli-osmoles).

OBSERVATION N° 8

A... D. est née le 19 Mars 1946. C'est le premier enfant d'une famille de deux. On ne retrouve aucun antécédent pathologique important.

En Novembre 1958, lors d'une recherche de sucre dans les urines faite à l'occasion d'un panaris, on découvre une protéinurie à 8 grammes par litre et une pyurie (?). L'enfant est cependant en parfaite santé apparente. Plusieurs recherches d'albumine dans les urines pratiquées au cours de l'année 1959 sont négatives.

En Décembre 1959, sans fièvre, sans angine, apparaissent des oedèmes de la face. L'enfant se plaint de céphalées et de douleurs lombaires. La tension artérielle maxima est à 18. Les urines sont peu abondantes (?). On constate alors une protéinurie de 13 à 20 grammes par litre, une azotémie à 0,7 gramme par litre. L'examen cyto-bactériologique des urines est normal. Le médecin prescrit du Chloramphénicol et un régime désodé.

La protéinurie persiste et, en Janvier 1960, un nouvel examen cytologique des urines montre des hématies et des leucocytes. En Février 1960, elle reçoit de la Prednison (7 mg. par jour) .

Elle est alors adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 4 AVRIL AU 1^{er} JUIN 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille pubère, âgée de 14 ans. Elle mesure 156 cm. et pèse 45,8 kg. L'examen va retrouver des oedèmes palpébraux et surtout quelques signes de malnutrition protéiques : cheileite angulaire, cheveux ternes et cassants. La tension artérielle est à 16/9. Le fond d'œil est normal. L'examen clinique est par ailleurs négatif. La diurèse quotidienne varie entre 1,5 et 2 litres. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués lors de son séjour sont résumés ci-après :

Protéinurie : 7 à 13,5 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 198.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 220.

Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Chlore : 109 milli-équivalents par litre de sérum.

Protides : 47, puis 54 grammes par litre de sérum .

Electrophorèse des protéines sériques : baisse discrète des albumines ; augmentation des alpha-2-globulines ; baisse massive des gamma-globulines.

Sodium urinaire : 116 milli-équivalents par 24 heures.

Epreuve de restriction sodée : après 4 jours de régime apportant 200 mg. par jour de Sodium, la natrémie reste stable et la natriurie passe de 116 à 4 milli-équivalents par 24 heures.

Lipides : 6 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 2 grammes par litre de sang.

Urée sanguine : 0,2 gramme.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.002.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.034.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 80 ml. par minute.

Hémogramme : normal (polynucléaires éosinophiles : 3 % des leucocytes).

Vitesse de sédimentation des hématies : 35 mm. à la première heure.

Recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge : négative.

Antistreptolysines : 50 unités.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Etude immunologique du sérum ; recherche d'anticorps anti-D.N.A. : négatives.

Immuno-électrophorèse des protéines sériques : baisse discrète des albumines ; baisse modérée des bêta 1-A globulines ne suffisant pas à faire évoquer un Lupus Erythémateux Disséminé : diagramme compatible avec le diagnostic de syndrome néphrotique.

Audiogramme : surdité de perception gauche.

Urographie intra-veineuse : normale.

Biopsie rénale.

Une ponction-biopsie rénale est pratiquée en Mai 1960, soit 18 mois après la première découverte d'une protéinurie et 6 mois après la première poussée oedémateuse.

Le fragment de parenchyme rénal examiné comprend environ une dizaine de glomérules qui ont tous sensiblement le même aspect. On y voit une accentuation de la lobulation tout à fait remarquable, s'accompagnant d'une hypercellularité. L'hyperplasie cellulaire porte à la fois sur les cellules endothéliales et intercapillaires. Nulle part n'est réalisée d'image en « croissant ». Il existe, d'autre part, de nombreux polynucléaires à l'intérieur du floculus.

Les tubes sont, dans l'ensemble, normaux, à l'exception de nombreux dépôts calcaires intra-tubulaires.

Le tissu interstitiel est également normal, excepté en un point de la préparation, où il existe une bande de fibrose interstitielle parsemée de cellules rondes, à l'intérieur de laquelle les tubes sont atrophiés avec des vitrées épaissies.

Il n'existe aucune lésion vasculaire notable.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite proliférative endocapillaire avec présence de nodules hyalins centro-lobulaires dans la plupart des lobules de la plupart des glomérules. Lésions interstitielles et tubulaires modérées. Pas de lésions vasculaires.

Evolution.

L'enfant est traitée par la Benzathine-Pénicilline ; elle est hospitalisée une deuxième fois en Octobre 1960.

La tension artérielle est à 18/12 ; on ne retrouve que de discrets oedèmes malléolaires. La protéinurie, l'hypoprotidémie, l'hyperlipidémie persistent. La clearance de la créatinine endogène corrigée est de 122 ml. par minute. Le pouvoir de concentration urinaire est à 1.034.

L'enfant n'a pas été revue depuis Octobre 1960.

OBSERVATION N° 9

P... D. est née le 7 Décembre 1946. C'est le premier enfant d'une famille de deux. On ne retrouve aucun antécédent pathologique important.

Elle est en parfaite santé apparente quand on découvre, lors d'un examen systématique, une protéinurie.

Elle est admise à l'hôpital Brevannes, où on constate une protéinurie de 2,8 grammes par 24 heures, une hématurie (77.000 hématies éliminées par minute) ; le taux des protides sanguins est à 50 puis 70 grammes par litre ; le taux des lipides est à 13 grammes par litre avec un cholestérol total à 2,1 grammes par litre. Une épreuve de Volhard est normale.

L'enfant est adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 4 AU 19 JANVIER 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille pubère âgée de 13 ans. Elle mesure 153 cm. et pèse 42,5 kg. L'examen clinique est absolument normal : il n'y a pas d'oedème, la tension artérielle est à 13/9 ; le fond d'œil est normal. La diurèse quotidienne varie entre 500 et 1.200 ml. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 1,8 gramme par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 66.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 330.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 62 grammes par litre de sérum.

Sodium urinaire : 4,6 milli-équivalents par 24 heures.

Lipides sanguins : 3,05 grammes par litre de sérum (?).

Cholestérol total : 2,1 grammes par litre de sang.

Urée sanguine : 0,25 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 100 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : normal.

Pouvoir de concentration urinaire : normal.

Hémogramme : Polynucléaires éosinophiles : 11 % des leucocytes.

Audiogramme : normal.

Urographie intra-veineuse : inclinaison exagérée du rein droit en avant et en dehors ; par ailleurs, morphologie des cavités excrétrices normale.

Biopsie rénale.

Une ponction-biopsie rénale est pratiquée en Janvier 1960, soit 3 mois 1/2 après la découverte de la protéinurie.

Le fragment de parenchyme rénal examiné comporte 6 glomérules. Ceux-ci ont tous sensiblement le même aspect : on y voit une accentuation très importante de la lobulation associée à une prolifération cellulaire qui semble concerner essentiellement les cellules endocapillaires. Au centre des lobules ainsi dessinés il existe une hyalinose assez importante. Les parois des capillaires périphériques sont parfois épaissies.

La mauvaise qualité du prélèvement ne permet pas une étude convenable des tubes ; ceux-ci ne paraissent cependant pas altérés.

Aucune lésion n'est notée au niveau du tissu interstitiel et des vaisseaux.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite proliférative endocapillaire avec accentuation de la lobulation et nodules hyalins centro-lobulaires irréguliers. Aucune lésion tubulaire, interstitielle ou vasculaire.

Evolution.

L'enfant est suivie régulièrement à la consultation.

En Avril 1960, l'hématurie microscopique est plus importante : 153.000 hématies éliminées par minute.

DEUXIÈME HOSPITALISATION : OCTOBRE 1960.

L'enfant, qui est fatiguée et qui maigrit, est hospitalisée et on découvre une primo-infection tuberculeuse.

La protéinurie persiste.

Elle va recevoir de l'Isoniazide et du P.A.S. en plus de la Benzathine-Pénicilline.

P... D. n'a pas été revue depuis sa sortie, en Octobre 1960.

OBSERVATION N° 10

F... E. est née le 18 Décembre 1951. C'est le premier enfant d'une famille de deux. Dans ses antécédents, on retrouve une invagination intestinale aiguë opérée en 1952, une appendicectomie en 1958, des otites et bronchites fréquentes.

En Avril 1959, lors d'une poussée fébrile, l'enfant se plaint de douleurs lombaires gauches, quelques jours après, elle fait une épistaxis. L'examen cyto-bactériologique des urines montre une leucocyturie (6 à 8 leucocytes par champ). L'urographie intra-veineuse aurait montré des cavités excrétrices normales. Elle reçoit du Chloramphénicol et de la Pénicilline G. Elle va rester fébrile pendant plusieurs semaines.

De Juin à Septembre 1959, les douleurs lombaires persistent.

En Novembre 1959, elle est hospitalisée aux Enfants-Malades, dans le service du Pr CATHALA.

Elle mesure 125 cm. et pèse 23 kg. La tension artérielle est à 12/8. Les examens complémentaires pratiqués à ce moment ont donné les résultats suivants :

Protéinurie : 2 à 3,5 grammes par litre.

Urée sanguine : 0,55 gramme par litre.

Protides sanguins et électrophorèse : normaux.

Lipides : 9,5 grammes par litre de sérum.

Hémogramme : Globules rouges : 3.640.000 par mm³.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.024.

L'enfant reçoit de la Pénicilline et un régime hypo-azoté et partiellement désodé. Elle sera hospitalisée plusieurs fois dans le même service. La protéinurie persiste ; on découvre une hématurie microscopique (37.600 hématies éliminées par minute). Une cystoscopie est pratiquée par le Dr AUVERT : elle est normale. Une recherche de cellules L.E. dans le sang est négative.

A... D. est alors examinée par le Pr ROYER et hospitalisée dans le Service.

HOSPITALISATION : DU 11 AVRIL AU 15 MAI 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille âgée de 8 ans 6 mois ; elle mesure 127 cm. et pèse 23 kg. L'examen clinique est absolument négatif : il n'y a pas d'oedèmes, la tension artérielle est à 12/8. La diurèse quotidienne varie entre 0,5 et 1 litre. La température va demeurer au-dessus de 37° pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués lors de l'hospitalisation sont résumés ci-après :

Protéinurie : 3 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 17.500.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 3.200.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 52 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : baisse parallèle de toutes les fractions.

Sodium urinaire : 38 milli-équivalents par 24 heures.

Lipides : 8 grammes par litre de sérum.

Cholestérol : 1,75 gramme par litre de sang.

Urée sanguine : 0,25 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 95 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.000.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.028.

Hémogramme : Globules rouges : 3.620.000 par mm³.

Hémoglobine : 10 grammes par litre.

Polynucléaires éosinophiles : 4 % des leucocytes.

Vitesse de sédimentation des hématies : 10 mm. à la première heure.

Audiogramme : normal.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Antistreptolysines : le taux aurait été trouvé à 640 unités au début de la maladie, mais nous n'avons pas la certitude de ce chiffre.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en Mai 1960, soit 13 mois après le début de la maladie.

Il existe environ 40 glomérules sur les préparations examinées. Ceux-ci sont tous altérés et présentent tous sensiblement le même aspect : ils sont augmentés de volume ; on y voit une accentuation très nette de la lobulation et une hypercellularité marquée portant essentiellement sur les cellules endocapillaires, mais touchant également les cellules épithéliales, sans toutefois jamais réaliser d'image en « croissant ».

A l'intérieur de chaque lobule du floculus, on peut voir, sur les colorations standart et surtout sur le trichrome et à la coloration par le P.A.S., un amas hyalin nodulaire autour duquel se groupent cellules endothéliales et intercapillaires.

Il n'y a pas de lésion tubulaire visible. Le tissu intersticiel est normal. Il n'a été vu aucune lésion vasculaire.

Conclusion.

Aspect de glomérulo-néphrite lobulaire diffuse caractéristique. Aucune modification des tubes, de l'intersticium et des vaisseaux.

Evolution.

L'enfant est suivie régulièrement à la consultation. Elle signale périodiquement des douleurs lombaires.

Un discret oedème palpébral est noté pour la première fois, en Avril 1961 ; il disparaît puis réapparaît en Octobre 1961.

La protéinurie persiste (environ 1,5 gramme par 24 heures). L'hématurie microscopique varie de 5.000 à 111.000 hématies éliminées par minute.

Elle reçoit de la Benzathine-Pénicilline depuis son hospitalisation. Un traitement par la Chloroquine est entrepris de Février à Mai 1961 ; elle reçoit ensuite de la Prednisone de Mai à Juillet 1961.

En Octobre 1961, la protéinurie est de 1,3 gramme par 24 heures ; l'hématurie a disparu (2.000 hématies éliminées par minute) ; le taux des protides sanguins est normal (78 grammes par litre de sérum).

En Décembre 1961, l'oedème palpébral persiste.

La croissance staturale est normale depuis le début de la maladie ; l'état général reste satisfaisant.

OBSERVATION N° 11

C... N. est née le 24 Mai 1945. C'est le deuxième enfant d'une famille de trois. On ne retrouve aucun antécédent pathologique important.

En Mai 1960, elle fait une angine traitée par la Pénicilline. Elle rechute en Juin 1960 et ne reçoit aucun traitement. Dix jours après la deuxième angine

apparaissent des oedèmes généralisés ; les urines sont rares et foncées. On constate une protéinurie à 4 grammes par litre et une pyurie (?). Elle reçoit des antibiotiques, de la Prednisone (10 mg. par jour) et un régime désodé.

Les oedèmes disparaissent rapidement pour réapparaître en Septembre 1960 ; la tension artérielle maximale est à 15 puis 19.

Elle est hospitalisée à Périgueux en Novembre 1960 ; les oedèmes ont disparu ; la tension artérielle est normale. Les divers examens pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 1 gramme par litre.

Elimination urinaire des hématies par minute : 190.000 et 350.000.

Urée sanguine : 1,07, puis, peu après, 0,3 gramme par litre.

Protides : 50 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : baisse des albumines, discrète augmentation des alpha-2-globulines.

Antistreptolysines : 400 unités.

Urographie intra-veineuse : normale.

Elle est adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 5 DÉCEMBRE AU 5 JANVIER 1961.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille pubère âgée de 15 ans 7 mois ; elle mesure 155 cm. et pèse 46,7 kg. Elle est fatiguée et pâle. A l'entrée, l'examen clinique est négatif, la tension artérielle est normale. Lors de l'hospitalisation, on va assister à une poussée oedémateuse transitoire avec élévation tensionnelle à 16/10. La diurèse quotidienne est d'environ 1 litre. La température va rester au-dessus de 37° pendant tout son séjour à l'hôpital.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 3 à 7,7 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 500.000.

Elimination urinaire des leucocytes : 46 par mm³.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 48 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 47 % ; alpha-2-globulines : 15,7 % ; gamma-globulines : 19,3 %.

Lipides : 4 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 1,6 gramme par litre de sang.

Sodium urinaire : 140 milli-équivalents par 24 heures.

Urée sanguine : 0,4 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 68 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.001.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.015.

Hémogramme : Hématies : 2.800.000 par mm³.

Hémoglobine : 8,5 grammes par litre.

Polynucléaires éosinophiles : 10 % des leucocytes.

Antistreptolysines : 480 unités.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Recherche d'anticorps anti-D.N.A. : négative.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en Décembre 1960, soit 6 mois après le début de la maladie.

Il existe plus d'une centaine de glomérules sur le fragment de parenchyme rénal examiné. Tous les glomérules ont le même aspect : ils sont augmentés de volume et présentent une accentuation de la lobulation avec hypercellularité nette.

A un fort grossissement, chacun des lobules du flocculus semble cerné par un important amas hyalin à l'intérieur duquel se trouvent incluses de nombreuses cellules, dont la nature est difficile à préciser, mais qui sont d'origine soit endo, soit inter-capillaire. A la périphérie du lobule on retrouve une paroi capillaire souvent épaissie et bordée vers l'espace urinaire par des cellules épithéliales, souvent volumineuses, à cytoplasme abondant. Il n'existe cependant aucune image de « croissant », ni aucune synéchie entre flocculus et capsule. Les cellules épithéliales du feuillet pariétal de la capsule de Bowmann sont parfois également hypertrophiées et la capsule de Bowmann elle-même est souvent discrètement épaissie. Signalons la présence de quelques polynucléaires dans les rares lumières capillaires restées perméables.

Les tubes contournés sont, dans l'ensemble, peu altérés ; mais il existe quelques plages d'atrophie tubulaire avec épaississement net du vitrée des tubes.

Il existe une fibrose intersticielle importante et diffuse qui est, par places, infiltrée de cellules rondes.

Les artères interlobaires sont peu touchées, mais il n'est pas rare de noter une hyalinose de la zone sous-endothéliale au niveau des artéioles afférentes aux glomérules.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite lobulaire caractéristique ; atteinte tubulaire et intersticielle modérée ; discrètes lésions de hyalinose artériolaire.

Evolution.

Pendant son séjour dans le Service, nous l'avons signalé, on a pu observer une poussée oedémateuse et hypertensive qui a rapidement cédé au régime sans sel. Elle a reçu de la Pénicilline. Une transfusion sanguine de 200 grammes a amené le chiffre des globules rouges à 3.700.000.

OBSERVATION N° 12

T... C. est né le 6 Janvier 1945. On ne retrouve aucun antécédent pathologique important jusqu'en 1959.

En Avril 1959, il est hospitalisé dans le Service du Pr J. BERNARD pour un mélaena ayant entraîné une anémie importante. On découvre une hypoprotidémie. Il n'y a pas d'albumine dans les urines (examen fait une fois sur un échantillon d'urines).

L'anémie va se réparer grâce aux transfusions et au traitement martial ; le taux des protides reste bas : il est à 50 grammes par litre de sérum en Août 1959. En Juin 1960, une immuno-électrophorèse des protéines sériques montre une baisse massive de la Béta 1-A globuline.

L'état général reste cependant très bon, malgré l'hypoprotidémie persistante, jusqu'en Avril 1961 ; il est alors hospitalisé une deuxième fois dans le service du Pr J. BERNARD pour un nouveau mélaena, des oedèmes et une hématurie macroscopique. On constate une protéinurie de 5,2 grammes par 24 heures, un taux de protides sanguins à 56 grammes par litre, des lipides à 7 grammes par litre et une urée sanguine à 0,95 gramme par litre.

T... C. est adressé dans le Service et hospitalisé aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 2 AU 20 JUIN 1961.

Examen clinique.

Il s'agit d'un garçon âgé de 15 ans 6 mois ; il mesure 182 cm. et pèse 67 kg. Il est pâle et fatigué. Il n'y a pas d'oedèmes ; la tension artérielle est à 12/7. La diurèse quotidienne est d'environ 1,5 litre. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués à ce moment sont résumés ci-après :
Protéinurie : 3 grammes par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 500.000.

Chlore, Sodium, Potassium, Ph sanguins : normaux.

Protides : 68 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 59,4 % ; alpha-2-globulines : 13,5 % ; gamma-globulines : 11,8 %.

Sodium urinaire : 56 milli-équivalents par 24 heures.

Urée sanguine : 0,66 gramme par litre.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 90 ml. par minute.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.007 (480 milli-osmoles).

Hémogramme : Globules rouges : 3.000.000 par mm³.

Hémoglobine : 9,5 grammes par litre.

Polynucléaires éosinophiles : 12 % des leucocytes.

Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.

Epreuve au Rouge Congo : négative.

Biopsie de la muqueuse rectale : pas de substance amyloïde.

Urographie intra-veineuse : élimination faible et retardée du produit de contraste ; les cavités excrétrices ont une morphologie normale.

Biopsie rénale.

Une pontion-biopsie rénale est pratiquée en Juin 1961, soit 3 mois après les oedèmes et la découverte d'une protéinurie, et 27 mois après le premier épisode pathologique.

Il existe 8 glomérules sur les différents fragments biopsiques examinés. Ceux-ci ont tous sensiblement le même aspect, bien que les lésions soient nettement plus marquées sur certains d'entre eux. On y note une hypercellularité nette portant essentiellement sur les cellules endocapillaires qui sont groupées

au centre des lobules et entourées par une substance hyaline prenant fortement le vert (au trichrome vert Lumière) et le Schiff. L'accentuation de la lobulation du flocculus est très nette dans plus de la moitié des glomérules.

Il n'existe pas de modification des cellules épithéliales. Les parois des capillaires sont généralement peu épaissies mais parfois on y note un « dépôt fibrinoïde » inter-membrano-endothélial.

Les tubes sont, dans l'ensemble, peu modifiés. Il existe une fibrose interstielle discrète par places, plus importante en certains points de la préparation où la fibrose est infiltrée de quelques cellules rondes. Il n'existe aucune altération notable des vaisseaux.

Conclusion.

Aspect de glomérulo-néphrite lobulaire typique. Tubes peu modifiés. Fibrose interstielle modérée. Vaisseaux normaux.

Evolution.

L'enfant sort du service avec un traitement de Pénicilline V.

En Septembre 1961, il est revu par son Médecin qui constate une amélioration de l'état général.

En Décembre 1961, il va apparemment bien ; la tension artérielle est à 12/8.

HISTORIQUE.

C'est à ALLEN (1) que revient le mérite de l'isolement anatomo-clinique de la glomérulo-néphrite lobulaire. Dans son livre paru en 1951, il définit ainsi cet aspect histologique : « Aucun glomérule n'est normal. Les glomérules de Malpighi sont transformés par la présence de 4 ou 5 lobules acidophiles, P.A.S. positif ; ils ressemblent à des lésions de glomérulosclérose diabétique puisque les lobules sont entourés par des capillaires dilatés... Les lobules tendent à être approximativement de taille égale... Les parois des capillaires qui les entourent sont volontiers épaissies et lamellaires. »

En fait, cet aspect avait été observé bien avant ALLEN ; dès 1919, VOLHARD et FAHR (in FIASCHI : 20) avaient décrit un aspect identique. Plus près de nous, MAC CALLUM (40), dans une étude d'ensemble des lésions glomérulaires observées au cours des néphrites, décrit cet aspect : « Il existe une importante prolifération du tissu conjonctif au centre de chaque lobule, repoussant les capillaires en dehors. Ce tissu central

fusionne en une masse hyaline avec seulement une bande de conjonctif bien préservé au contact immédiat des capillaires ».

De même ELLIS (in HADFIELD : 30), dans son article fondamental sur « l'histoire naturelle du Mal de Bright », envisage parmi les aspects histologiques observés dans le type II : « une hyalinisation intra-capillaire due à l'épaississement de la membrane basale elle-même et du tissu conjonctif inter-capillaire. De grandes quantités de matériel hyalin s'accumulent à la partie centrale de la touffe capillaire. La lobulation normale est accentuée ».

BELL (9 et 10) a observé des aspects identiques dans plusieurs groupes de sa classification : « malades décédés d'une autre cause que l'insuffisance rénale, néphrites chroniques avec reins pesant plus de 300 grammes, syndrome néphrotique ».

Il ne faut cependant pas minimiser les travaux d'ALLEN. C'est à la suite de son livre (1) et de son article de 1955 (2), que les observations de glomérulo-néphrite lobulaire commencent à être publiées dans la littérature tant française qu'étrangère. Nous ne pouvons énumérer toutes les études qui ont été faites sur ce sujet ; la plupart concernent des malades adultes : SAMARQ (56), CASTELMAN (16), PARRISH (48), BALDWIN (4).

Les seules études comportant des observations de glomérulo-néphrite lobulaire chez l'enfant sont celles de GALAN (23), VERNIER (61), FIASCHI (20), LELONG (39), REUBI (49, 52), VAN YPERSELE (60).

Récemment, N. INGLAIS et P. MICHELSEN (28) ont étudié le nodule hyalin au microscope électronique.

ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE.

Une grande rigueur d'observation est nécessaire pour poser le diagnostic de glomérulo-néphrite lobulaire. Nous avons relevé des inexactitudes dans de nombreuses publications et, comme pour la glomérulite membraneuse, des abus sont nés de l'utilisation trop facile du terme de lobulaire. Une accentuation de la lobulation normale du flocculus, quelques vagues dépôts hyalins

au centre des lobules, ont suffi à certains pour classer leurs observations dans le groupe des glomérulo-néphrites lobulaires alors qu'il s'agissait peut-être de glomérulo-néphrites membrano-prolifératives.

Description histo-pathologique (Figure N° 5).

Il s'agit d'une atteinte glomérulaire diffuse caractérisée par :

- une augmentation de taille des glomérules ;
- une hypercellularité portant essentiellement sur les cellules endo-capillaires (endothéliales et péri-capillaires) avec présence, surtout aux stades précoces, d'assez nombreux polynucléaires
- une segmentation franche du floculus en 6 à 8 lobules, de taille à peu près égale.

Dans chaque lobule on retrouve une nodule hyalin au centre duquel les cellules endocapillaires semblent emprisonnées. Les capillaires glomérulaires sont refoulés à la périphérie de ces lobules.

La paroi des capillaires, étudiée en microscopie électronique, paraît altérée de façon variable d'un malade à l'autre, voire d'un lobule à l'autre. Elle peut être strictement normale, sans même d'altération des pédicelles. Elle peut être épaissie, feuilletée et, dans ces cas, la microscopie électronique montre la présence de dépôts fibrinoïdes sur le versant endothélial de la membrane basale et parfois même sur son versant épithélial.

Le *nodule* centro-lobulaire, étudié en microscopie électronique par N. HINGLAIS et P. MICHELSEN (28) (Figure N° 6), est constitué par un amas de substance hyaline, plus ou moins dense selon le stade évolutif. Quelques cellules endocapillaires atrophiques et des lumières capillaires rétrécies persistent au centre de la substance hyaline. On peut y observer des fibres périodiques dont la périodicité de 100 Angstrom correspond aux sous-périodes du collagène.

Conception de la glomérulo-néphrite lobulaire.

Les auteurs n'envisagent pas de la même façon la formation d'une glomérulite lobulaire.

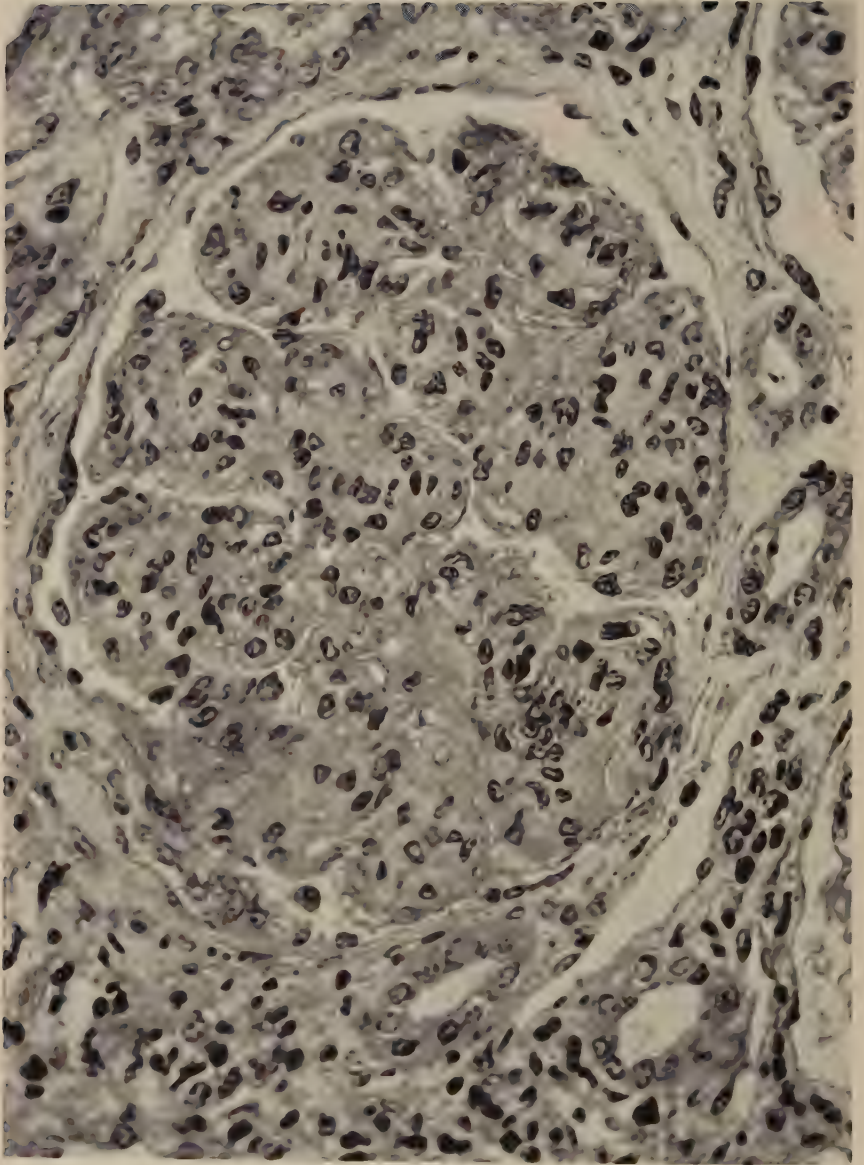


FIGURE 5 : Glomérulo-néphrite lobulaire. — Grossissement $\times 650$. Le floculus augmenté de volume, est segmenté en lobules distincts, centrés par des nodules hyalins à l'intérieur desquels il existe une prolifération des cellules endo-capillaires. Les parois des capillaires, refoulées à la périphérie des lobules, sont souvent épaissies (Observation N° 11).

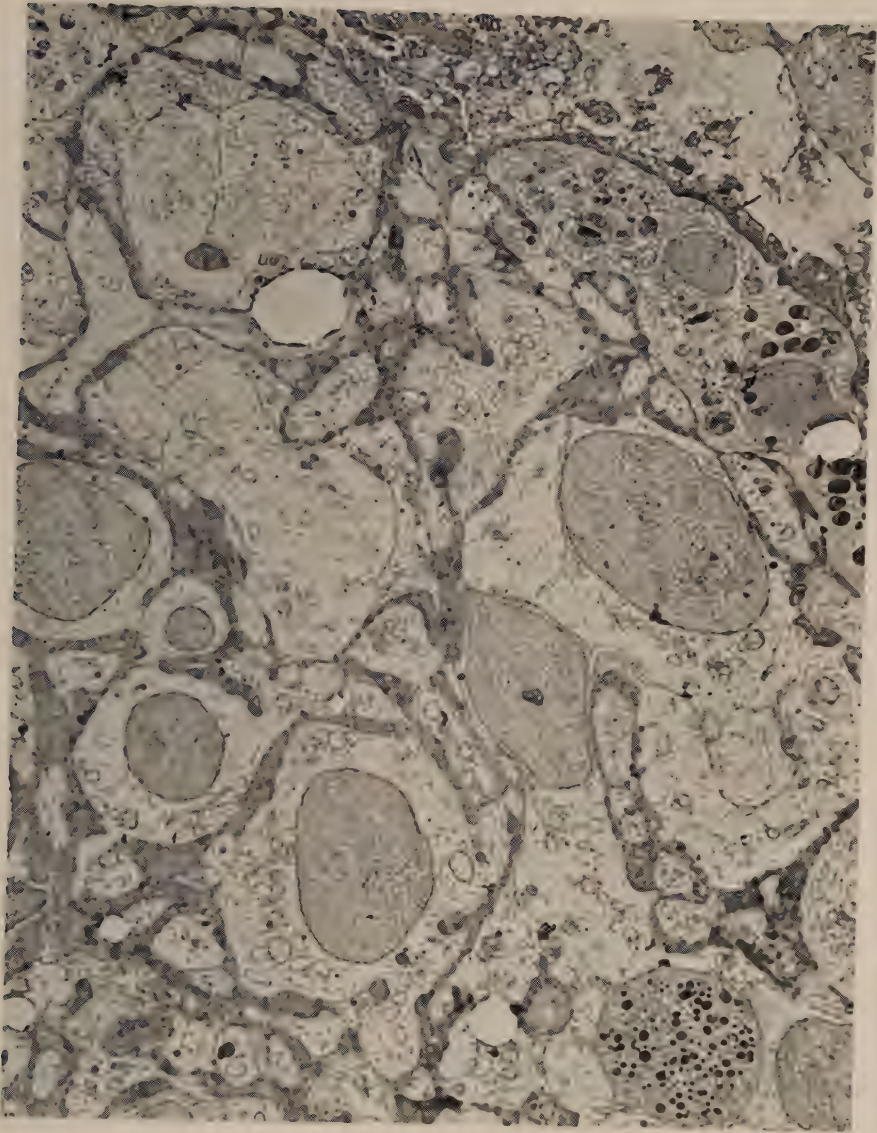


FIGURE 6 : Observation N° 10. — Glomérulo-néphrite lobulaire. Chaque lobule est constitué par une prolifération de cellules endothéliales séparées les unes des autres par des cloisons de substance membranoïde et entourées à la périphérie par la membrane basale dépliée.

Cliché dû à l'obligeance du docteur MICHELSEN, Louvain.

Pour ALLEN (1, 2) elle représente « la forme la plus fulminante de la glomérulo-néphrite membraneuse dans laquelle les parois de la plupart des capillaires glomérulaires ont subi un gonflement fibrinoïde et même une coalescence et dans laquelle une glomérulo-néphrite exsudative et proliférative s'est surajoutée ».

JONES (37) pense que la glomérulite lobulaire provient de lésions scléro-hyalines focales des glomérules, antérieurement constituées et qu'il n'y a pas de filiation obligatoire entre membraneuse et lobulaire.

PARRISH (48) suppose une évolution de la glomérulo-néphrite membraneuse avec prolifération cellulaire vers la lobulaire.

FIASCHI (20) admet que la glomérulite lobulaire peut se greffer sur une glomérulo-néphrite membraneuse mais qu'elle est plus souvent l'épilogue de glomérulo-néphrites prolifératives inter ou intra-capillaires. La prolifération du mésangium s'accompagne de densification de la substance fondamentale, d'une individualisation plus nette des cotylédons autour de leur axe de soutien mésangial allant de pair avec la simplification de leur réseau capillaire (image en « marguerite »). La lobulaire est donc le point de rencontre de la glomérulite membraneuse et de la glomérulite proliférative dans leur évolution vers la chronicité.

L'analyse en optique et en électronique de nos cas, paraissant répondre à des stades relativement précoces, nous permet quelques suggestions sur la pathogénie de cette lésion.

Les altérations initiales paraissent définies par une prolifération des cellules inter-capillaires, prédominant à la base des anses capillaires, mais intéressant également toute leur portion périphérique. Peu à peu, dans ces zones intercapillaires, s'accumule la substance hyaline séparant les groupes cellulaires par des cloisons plus ou moins complètes. Aux stades les plus précoces, la paroi des capillaires est presque toujours normale et les « foot-process » sont conservés. Ce fait marque bien que la *glomérulite lobulaire n'est pas*, comme certains le supposaient, *un stade évolutif d'une glomérulite membraneuse*. Quand le

nodule grossit, la masse hyaline repousse à la périphérie la membrane basale qui se déplisse pour cerner l'ensemble du lobule sans y pénétrer. Ces notions histo-pathologiques sont confirmées par les études anatomo-cliniques de EARLE et JENNINGS (18, 19 et 35).

Il nous paraît donc plus justifié de considérer la glomérulo-néphrite lobulaire comme une glomérulo-néphrite endocapillaire diffuse dont la particularité serait la production de nodules hyalins centro-lobulaires dans son évolution vers la chronicité.

Il n'est pas exclu cependant que certaines formes de glomérulo-néphrite membrano-proliférative puissent évoluer vers une glomérulo-néphrite lobulaire. C'est ce que pense PARRISH (48) bien que les reproductions histologiques considérées par lui comme des lobulaires soient, en fait, des glomérulites membrano-prolifératives répondant à la définition que nous en avons donné (Groupe II).

Il est certes tentant de supposer une telle évolution. Dans les deux cas, il y a une prolifération endocapillaire diffuse avec accentuation de la lobulation normale des glomérules ; dans les formes membrano-prolifératives, il peut y avoir des dépôts hyalins au centre de quelques nodules. Nous avons déjà dit que seules des biopsies rénales en série pourraient permettre de résoudre ce problème.

En admettant cette filiation comme possible, la glomérulo-néphrite lobulaire pourrait être considérée comme l'aboutissement cicatriciel de plusieurs glomérulites :

- la glomérulite proliférative endocapillaire ;
- et la glomérulite membrano-proliférative.

Evolution histologique.

La glomérulo-néphrite lobulaire, au cours de son évolution, se transforme du point de vue histologique. Les lobules deviennent de moins en moins cellulaires, le nodule hyalin prend une importance de plus en plus grande devenant à la fin pratiquement acellulaire.

Cependant, le « pain à cacheter », stade terminal d'une glomérulo-néphrite lobulaire, garde un aspect particulier avec la lobulation qui caractérise cette glomérulite depuis son début.

C'est ainsi que SAMARQ (56), sur des reins d'autopsie de malades décédés après 9 et 16 ans d'évolution, que FIASCHI (20), après 10 ans d'évolution, peuvent encore en faire le diagnostic.

Parallèlement, les lésions tubulo-intersticielles deviennent de plus en plus importantes.

Problèmes histologiques particuliers.

L'abondance des observations publiées laisse supposer que cette néphropathie est fréquente. Il est curieux cependant de constater que certains auteurs, disposant d'un matériel anatomique comparable, n'ont jamais observé de glomérulite lobulaire. C'est ainsi que KARK (38) n'en a aucune dans sa série de 98 biopsies de syndrome néphrotique de l'adulte. R. HABIB (29) a remarqué que la lobulation des glomérules et le nodule hyalin centro-lobulaire apparaissent plus nettement au trichrome de Masson qu'à l'hématéine-éosine. Les différences entre les techniques de routine, d'une équipe à l'autre, sont peut-être à l'origine des oppositions apparentes entre les séries d'observations.

Diagnostic histologique.

ALLEN (1), en décrivant la glomérulo-néphrite lobulaire signale que cet aspect a pu être confondu avec la glomérulo-sclérose de KIMMELSTIEL-WILSON et que cette confusion a amené à porter des diagnostics de glomérulo-sclérose chez des malades non diabétiques.

Certes, on retrouve des nodules hyalins dans cette glomérulite, mais ils sont moins souvent homogènes que lamellaires et limités par quelques couches de cellules concentriques aplaties et altérées.

Chez l'enfant, la glomérulo-sclérose diabétique est si rare que cette confusion n'est pratiquement pas possible.

COMMENTAIRES CLINIQUES A PROPOS DES SIX OBSERVATIONS.

Les renseignements cliniques sont résumés dans les tableaux N° X et N° XI.

Age et sexe.

Dans notre petit groupe de malades, il y a 5 filles et 1 garçon.

Cinq enfants avaient plus de 10 ans à la découverte de la néphropathie et le sixième avait 7 ans (observation N° 10).

Mode de début.

Nous n'avons jamais pu étudier ces enfants au tout début de l'évolution. Les renseignements fournis par la famille ou le médecin traitant nous permettent de concevoir ainsi l'épisode initial :

Trois fois on peut parler de glomérulo-néphrite aiguë (observations N° 7, N° 10 et N° 11). La néphropathie est précédée d'une angine, elle débute brutalement avec des oedèmes, des douleurs lombaires (observation N° 10), de la fièvre (observation N° 10 et N° 11).

Une fois, c'est lors d'un panaris que l'on découvre une protéinurie (observation N° 8).

Une fois, la protéinurie est une découverte d'un examen systématique (observation N° 9).

Une fois enfin, le début est plus complexe (observation N° 12) puisque deux ans avant l'apparition des oedèmes l'enfant avait été traité pour un mélaena et une hypoprotidémie.

Pendant la période qui a précédé l'hospitalisation dans le service, on a pu noter trois fois la présence d'oedèmes, deux fois une discrète *hypertension artérielle* (observations N° 8 et N° 11).

La *protéinurie* est constamment signalée mais elle est exprimée le plus souvent en gramme par litre, ce qui rend difficile l'appréciation de son importance. Une *hématurie* microscopique

TABLEAU N° X : GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE
CLINIQUE — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (1)

Cas N°	Sexe	Age de début	Mode de début	Oedèmes	Tension artérielle	Etat général	Durée ml./24 h.	Protéinurie gr./24 h.	Hématies éliminées par minute	Leucocytes éliminés par minute
7	F	10 ans 7 mois	glomérulo- néphrite aiguë	+	10/6	assez bon	1.000	8	622.000	13.600
8	F	12 ans 8 mois	panaris protéinurie 1 an après oedèmes	+	16/9	malnutrition protéique	1.500 à 2.000	7 à 13,5	198.000	220
9	F	12 ans 10 mois	protéinurie	0	13/9	bon	500 à 1.200	1,8	66.000	330
10	F	7 ans 4 mois	fièvre douleurs lombaires	0	12/8	bon	500 à 1.000	3	17.500	3.200
11	F	15 ans	angine 15 jours après oedèmes	+	16/10	assez bon	1.000	3 à 7,7	500.000	46 par mm ³
12	M	16 ans 4 mois	melaena hypoprotidémie à 14 ans puis oedèmes	+	12/7	assez bon	1.500	3	500.000	

TABLEAU N° XI: GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (2)

Cas N°	Ionogramme sanguin	Na urinaire mEq/24 h.	Protides sanguins gr./l.	Albumines %	Alpha-2- globulines %	Gamma- globulines %	Lipides gr./l.	Cholestérol total gr./l.	F.G. (1)	Pouvoir de dilution (2)	Pouvoir de concentration (2)
7	normal	38	47				9,5	2,9		1.001	1.018
8	chlore 109 mEq	116	47	↓ +	↑	↓ ++	6	2	80	1.002	1.034
9	normal	46	62	normal	normal	normal	3,05	2,1	100	normal	normal
10	normal	38	52	↓	↓	↓	8	1,75	95	1.000	1.028
11	normal	140	48	47	15,7	19,3	4	1,6	68	1.001	1.015
12	normal	56	68	59,4	13,5	11,8	7	2,3	90		1.007

(1) Filtration glomérulaire : clearance de la créatinine endogène corrigée.

(2) Pouvoir de dilution et pouvoir de concentration : densité.

n'est pas toujours recherchée, mais elle est notée quatre fois. Il faut déjà remarquer que les examens cytologiques des urines ont montré trois fois ce qui fut appelé une pyurie et qui est en fait qu'une *leucocyturie* amicrobienne.

L'appréciation de la valeur fonctionnelle des reins, qui aurait été très importante pour juger de l'évolution de la néphropathie, n'est que très rarement bien étudiée. Une discrète hyperazotémie transitoire accompagne trois fois l'épisode initial ; une fois, par contre, dans l'observation N° 12, il s'agit d'une élévation importante et stable du taux de l'urée sanguine. Nous ne disposons en fait pour cette étude que de deux épreuves de VOLHARD : observations N° 9 et N° 10.

Examen clinique lors de la première hospitalisation.

Il ne nous apporté que peu de renseignements. Le développement staturo-pondéral est normal. Le développement pubertaire s'est fait normalement. L'état général n'est jamais très altéré ; il faut cependant noter un début de malnutrition protéique dans l'observation N° 8.

On ne retrouve des *oedèmes* que dans les observations N° 7 et N° 8 et encore sont-ils discrets. On assistera une fois à une poussée oedémateuse lors du séjour aux Enfants-Malades (observation N° 11).

La *tension artérielle* n'est modérément élevée que dans les observations N° 8 et N° 11.

On peut noter un discret *décalage thermique* dans les observations N° 10 et N° 11.

Urines.

Il existe de façon constante une *protéinurie* ; les éliminations quotidiennes sont importantes mais n'atteignent pas, en général les taux observés dans un syndrome néphrotique. Cinq fois elles sont supérieures à 3 grammes par 24 heures.

Le deuxième élément constant est l'*hématurie microscopique* : elle est importante, dépassant toujours 100.000 hématies par minute si on considère le chiffre maximum.

Trois fois il y avait une *leucocyturie* pathologique sans infection urinaire décelable à la culture des urines.

Protides et lipides sanguins.

Le taux des *protides sanguins*, dans le Service, est quatre fois inférieur ou voisin de 50 grammes par litre. Il y a toujours eu, par contre, à un moment de l'évolution, une hypoprotidémie.

Une *électrophorèse des protéines sériques* a été pratiquée chez cinq malades. Une seule fois la baisse des différentes fractions prédominait sur les albumines ; ailleurs, le pourcentage d'albumine était normal ou peu diminué. Les alpha-2-globulines sont élevées deux fois (observations N° 8 et N° 11). Les gamma-globulines sont franchement abaissées quatre fois et discrètement augmentées dans l'observation N° 11.

Cette relative conservation des albumines au cours d'une hypoprotidémie avec protéinurie pose les mêmes problèmes que ceux que nous avons évoqués à propos des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives (groupe II).

Le taux des *lipides sanguins* est quatre fois égal ou supérieur à 6 grammes par litre de sérum. Ici encore, l'hyperlipidémie n'est jamais très importante puisque le taux maximum observé est de 9,5 grammes par litre. Le *cholestérol* total suit les variations de la lipidémie, il ne dépasse jamais 3 grammes par litre.

Equilibre hydro-électrolytique.

La *diurèse* quotidienne est toujours normale, même lorsqu'il y a des oedèmes. Nous avons d'ailleurs remarqué dans quelques cas la discrétion ou l'absence des oedèmes malgré une hypoprotidémie importante.

L'*ionogramme sanguin* est, en règle, normal (une seule fois nous avons noté une discrète hyperchlorémie à 109 milli-équivalents par litre, sans acidose, sans hypernatrémie). L'*élimination urinaire du Sodium* est normale ou élevée ;

— 2 fois elle est supérieure à 100 milli-équivalents par 24 heures ;

— 1 fois elle est voisine de 50 milli-équivalents par 24 heures ;

— 3 fois elle se situe entre 20 et 40 milli-équivalents par 24 heures.

Une épreuve de restriction sodée a été pratiquée dans l'observation N° 8 : elle est normale.

Nous retrouvons donc, en ce qui concerne les protides et lipides sanguins d'une part, l'équilibre hydro-électrolytique d'autre part, des faits comparables à ceux observés dans le groupe des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives (groupe II).

Etude fonctionnelle rénale.

L'azotémie n'est élevée que dans l'observation N° 12.

La *clearance de la créatinine* endogène corrigée peut être considérée comme normale chez quatre malades ; elle est franchement abaissées dans l'observation N° 11 (68 ml. par minute).

Le *pouvoir de dilution* urinaire est toujours normal.

Le *pouvoir de concentration* urinaire est abaissé chez trois malades (observations N° 7, N° 11 et N° 12).

Deux seulement de nos malades ont une *insuffisance rénale* déjà nette : C. N. (observation N° 11) avec une baisse de la filtration glomérulaire et un trouble de concentration ; T. C. (observation N° 12), avec une hyperazotémie, un trouble de concentration urinaire et un retard de sécrétion à l'urographie intra-veineuse. (C'est d'ailleurs la seule anomalie observée sur les 5 urographies pratiquées.)

Recherches étiologiques (Tableau N° XII).

L'hémogramme montre trois fois une anémie hypochrome ; il n'y a jamais d'hyperleucocytose, ni de polynucléose neutrophile ; nous avons observé trois fois une éosinophilie sanguine égale ou supérieure à 6 % des leucocytes.

Le dosage des *antistreptolysines*, pratiqué dans le Service, se situe trop loin de l'épisode initial pour en espérer des renseignements utiles. Une seule fois (observation N° 7), on a pu mettre en évidence une montée du taux de 510 à 1.800 unités et une baisse à 100. Deux fois les résultats sont d'interprétation difficile :

— 480 unités après 6 mois d'évolution (observation N° 11) ;

TABLEAU N° XII : GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE
RECHERCHES ÉTIOLOGIQUES

Cas N°	Hématies par mm ³	Leucocytes par mm ³	Eosinophiles %	Anti-strep- tolysines	Cellules L. E	Immuno- logie	Immuno élec- trophorèse	Urographie intra- veineuse	Biopsie rénale après le début (en mois)
7	4,4	3.200	6	510 1.800	0	négatif			7
8	4,6	5.600	3	50	0	négatif	syndrome néphrotique	normale	19
9	4,8	6.200	11		0			normale	?
10	3,6	6.000	4	640 (?)	0			normale	13
11	2,8	6.400	10	480	0	négatif		normale	6
12	3	9.000	12		0		baisse de la Béta 1-A globuline	retard de secrétion	26

— 640 unités au début de la maladie (observation N° 10), sans que nous soyons sûrs de ce chiffre.

Le rôle du *streptocoque hémolytique* ne peut donc être retenu avec certitude qu'une seule fois.

La recherche de cellules *L.E.* dans le sang, la recherche des anti-corps spécifiques du *Lupus Erythémateux Disséminé*, l'étude *immunologique* du sérum ont toujours été négatives. Une *immuno-électrophorèse* des protéines a été pratiquée chez deux malades (observations N° 8 et N° 12) ; certes, elle montre une fois une baisse de la Béta 1-A globuline, mais on sait le peu de valeur qu'il faut attribuer à ce signe au cours d'un syndrome néphrotique.

L'*audiogramme* a toujours été normal.

Evolution (Tableau N° XIII).

Nous pouvons étudier l'évolution de la maladie sur des périodes de :

- moins de 1 an : un cas ;
- 1 à 2 ans : deux cas ;
- plus de 2 ans : deux cas.

Les *oedèmes* ont disparu chez deux malades ; ils persistent dans l'observation N° 8 ; nous avons assisté à l'apparition d'oedèmes chez un malade qui n'en avait pas au début de sa maladie (observation N° 10).

La *tension artérielle* reste normale chez quatre malades ; elle s'élève dans l'observation N° 8 ; on note des poussées hypertensives discrètes dans l'observation N° 11.

Toutes les fois qu'il a été possible de le faire, nous avons vérifié que la *croissance* staturale est normale.

La *protéinurie* persiste avec des variations d'un examen à l'autre. L'*hématurie* microscopique, de même, se modifie peu ; cependant, dans l'observation N° 10, l'élimination par minute se rapproche de la normale.

La *protidémie* est redevenue normale dans un cas ; elle s'est rapprochée une autre fois de la normale ; ailleurs, l'hypoprotidémie persiste. La *lipidémie* reste discrètement élevée.

TABLEAU N° XIII : GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE
ÉVOLUTION

Cas N°	Etat général	Oedèmes	Tension artérielle	Protéinurie	Hématurie	Protides sanguins	Lipides sanguins	Fonctions rénales globales	Traitement	Recul en mois	Décès
7	Bon	↓ 0	normale	=	↓ 22.500	↑ 59 gr./l.	=	inchangées	Pénicilline	21	0
8		=	↑ 18/12	=	=	=	=	normales	Pénicilline	23	0
9	Bon	0	normale	=	↑ 153.000				Pénicilline	12	0
10	Bon	poussées	normale	↓ 1,3 gr./l.	↓ 2.000	↑ 78 gr./l.			Pénicilline Chloroquine	31	0
11	Assez bon	poussées	poussées	=	=	=	=		Pénicilline	7	0
12	Meilleur	↓ 0	normale	=					Pénicilline	31	0

Essai d'individualisation clinique des deux groupes de lobulaires.

Il est tentant d'opposer sur le plan clinique et biologique les formes avec lésions histologiques de début et les formes plus évoluées.

Les oedèmes, l'hypertension artérielle se retrouvent dans les deux groupes ; la protéinurie, l'hématurie, l'hypoprotidémie l'hyperlipidémie sont à des taux comparables.

Nous retrouvons, par contre, dans le groupe des formes avancées trois anémies hypochromes et deux insuffisances rénales. Comme on était en droit de le penser, les formes histologiques évoluées s'accompagnent d'éléments péjoratifs.

Cependant, il n'y a *pas de corrélation* entre la durée de l'évolution et l'aspect histologique observé d'une part, les signes de gravité d'autre part ; dans le groupe des lobulaires débutantes, il y a une malade biopsiée après 19 mois d'évolution (observation N° 8) et dans le groupe des lobulaires constituées il y a une malade biopsiée après 6 mois d'évolution (observation N° 11).

Aucun argument étiologique ne permet de prévoir les formes qui aboutiront rapidement à une lobulaire typique. Nous ne savons donc pas pourquoi certains enfants constituent une glomérulite lobulaire grave avec insuffisance rénale dans des délais très brefs et pourquoi d'autres enfants, chez qui la maladie a débuté dans les mêmes circonstances, restent longtemps avec des lésions histologiques dites de début, sans altération importante de leurs fonctions rénales.

Traitement.

Si nous faisons abstraction de la prophylaxie anti-infectieuse qui est systématique et d'un régime désodé prescrit dans quelques cas, peu de nos malades ont reçu une thérapeutique à visée pathogénique.

Dans l'observation N° 10, l'enfant a reçu de la Chloroquine et de la Prednisone ; les résultats sont difficiles à apprécier car nous n'avons pas un recul suffisant, mais la protéinurie est moins importante, l'hématurie a presque disparu et la protidémie est redevenue normale.

Dans l'observation N° 11, la Prednisone avait été prescrite avant l'hospitalisation aux Enfants-Malades, sans résultat.

OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTÉRATURE.

Nous avons retrouvé dans la littérature 13 observations de glomérulo-néphrite lobulaire, concernant des enfants de moins de 14 ans. Les renseignements qu'il est possible de dégager de ces observations sont résumés dans le tableau N° XIV. Nous n'avons conservé que les publications comportant des renseignements d'ordre clinique et biologique. Cette revue n'est pas absolument complète ; il manque les travaux en langue allemande d'une part et, d'autre part, il y a probablement des cas dispersés dans des études d'ensemble traitant du syndrome néphrotique et des biopsies rénales.

Sexe.

Il y a 7 filles et 4 garçons dans les observations rapportées ; l'apport de nos cas semblerait indiquer une prépondérance féminine, mais l'étude de 48 observations concernant des enfants et des adultes montre une stricte égalité de répartition entre les deux sexes.

Age de début.

Un des enfants avait 8 mois au début de sa maladie (VERNIER : 61) ; à cette exception près, l'âge de début est comparable à nos cas : 5 enfants ont moins de 10 ans et 8 ont de 10 à 14 ans. L'étude d'ensemble montre une nette prédominance des débuts dans les deux premières décades de la vie.

Signes cliniques et biologiques.

Comme dans nos observations, le tableau clinique habituellement réalisé est celui d'un *syndrome néphrotique* atypique. Il y a des oedèmes dans 10 cas. La protéinurie est constante, elle est souvent importante ; le taux des protides sanguins est abaissé dans 9 cas. Une hyperlipidémie est signalée 9 fois ;

TABLEAU N° XIV : GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE
OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Cas	Sexe	Age de début	Infection	Oedèmes	Tension artérielle	Protéinurie	Hématurie	Leucocyturie	Protides sanguins	Lipides sanguins	Cholestérol	Fonctions rénales	Recul (mois)	Décès
Galan (23)	M	10		+	normale	3,7 gr./l.	+	+	45,7		6,6	urée 1,6 - 0,3	2	0
Vernier (61)	F	11	0	+	14/11	2,4 par 24 h.	45.000 par minute	21.000 par minute	52			Inuline 77 PAH 587	30	0
Tableau V N° 8	M	8 mois	0	+	15/12	+ + +	20.000 par minute	1.400 par minute	34 ↓		4,3 6,7	70 % de la normale	1 1/2 36	+ 0
Tableau V N° 26	M	6	0	+		6,7 par 24 h.								
Lelong (39)	F	11		+	normale	+	15.000 par minute					normales	9	0
N° 9		3		+	normale	+	15.000 par minute					Urée : N°10	80	0
Reubi (52) E. S.		14		+		+ +			↓	↑	↑	normales	24	0
Van Ypersèle (60)	F	10	+	0	10/5	1,8 gr./l.	800.000	50.000	66	9,5	2,8	↓	16	0
N° 1	M	11	+	+	17/11	8 gr./l.	+ 145.000	+ 100.000	55	15	4,8	↓	48	+
N° 3	F	12	+	+	poussées	10 gr./l.			48	7	2,36	↓	42	+
N° 8	F	9	0	0	12/8	1,2 gr./l.	+ 100.000	+ 100.000	71	8	3,46	↓	6	0
N° 9	F	9	0	+	12/9	16 gr./l.	+ 100.000	+ 10.000	47	17,5	6,25	↓	4	0
N° 12	F	12	0	0	17/12	7,7 gr./l.			51	5		↓	36	0

contrairement à ce que nous avons observé, l'élévation est souvent importante (6 fois le taux du cholestérol total dépasse 4 grammes par litre).

Une *hypertension artérielle* est signalée 4 fois ; deux de ces malades étaient à la phase terminale de leur néphropathie.

Une *hématurie* est toujours signalée quand elle est recherchée ; il en est de même de la *leucocyturie*, ce qui semblerait prouver que cet élément est plus fréquent que dans nos observations.

Une *infection rhino-pharyngée* est signalée 3 fois dans les antécédents immédiats. Six fois par contre les auteurs insistent sur l'absence de toute infection préalable.

Nous ne possédons que très peu de renseignements sur les points particuliers relevés chez nos malades : conservation des albumines sériques et absence de rétention sodée. Aucune des 13 observations ne comporte une étude électrolytique sanguine ou urinaire.

Les 6 malades du Pr HAMBURGER, rapportés par VAN YPERSELE (60) ont eu une électrophorèse des protéines sériques avec les résultats suivants :

- baisse des albumines : 4 ;
- augmentation des alpha-2-globulines : 5 ;
- baisse des gamma-globulines : 6.

La conservation d'un taux d'albumine sub-normal est moins nette que dans nos cas ; l'élévation des alpha-2-globulines est beaucoup plus fréquente.

Il serait intéressant d'étudier les malades selon une technique codifiée pour savoir si la relative conservation des albumines, l'absence de rétention sodée, la discrétion de l'hyperlipidémie sont des éléments fréquents au cours des glomérulo-néphrites lobulaires.

Evolution.

Trois enfants sont morts de leur néphropathie :

— le malade de VERNIER (61), âgé de 8 mois, après 1 mois et demi d'évolution ;

— deux des malades de VAN YPERSELE (60), après 42 et 48 mois d'évolution.

L'apparition d'une insuffisance rénale semble précoce dans quelques cas ; celle-ci est installée (baisse de la clearance de l'urée) chez 2 malades de VAN YPERSELE évoluant depuis 6 mois. A l'inverse, le malade de REUBI (52) a des fonctions rénales normales après 24 mois d'évolution.

Nous retrouvons ici les mêmes notions que chez nos malades, à savoir que certains évoluent rapidement vers l'insuffisance rénale et d'autres très lentement, sans qu'il soit possible de connaître la raison de ces divergences.

Chez *l'adulte*, il nous a semblé que l'insuffisance rénale apparaissait le plus souvent au cours de la première année d'évolution et que la durée totale de la maladie ne dépassait guère quatre ans. Il n'est naturellement pas possible d'appliquer ces notions à l'enfant.

Traitement.

Le malade de GALAN (23) a guéri avec un traitement par les corticoïdes ; le recul n'est que de deux mois (!).

REUBI (52) pense que les corticoïdes peuvent avoir un effet favorable sur le syndrome néphrotique des glomérulo-néphrites lobulaires, tout en insistant sur le fait que l'action est moins bonne que dans la néphrose « pure ».

Nous avons observé une stabilisation apparente sous ce traitement et à l'inverse d'autres malades restent en bon état général en ne recevant que de la Pénicilline.

CONCLUSION.

La glomérulo-néphrite lobulaire réalise une entité histopathologique remarquablement définie avec l'accentuation de la lobulation normale du floculus et la présence de nodules hyalins au centre de chaque lobule. Il n'est pas actuellement possible, faute de biopsies rénales en série, de savoir si cet aspect repré-

sente une stade évolutif d'un autre type de néphropathie ou s'il s'agit d'une lésion précocement installée.

Le tableau clinique est dominé par la constance de la protéinurie et de l'hématurie, la fréquence d'une leucocyturie, la possibilité d'un syndrome néphrotique, soit très atypique, seulement ébauché, comme dans nos observations, soit très net comme dans certaines observations de la littérature.

L'évolution se fait vers l'installation d'une insuffisance rénale, sans qu'il soit possible de dire, du moins chez l'enfant, si cette éventualité sera précoce ou si au contraire, la maladie va évoluer pendant plusieurs années avec des fonctions rénales peu perturbées.

Aucune règle thérapeutique ne peut être formulée actuellement, de bons résultats pouvant être obtenus par l'abstention aussi bien que par les corticoïdes.



GROUPE IV

GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉRATIVE EXTRA-CAPILLAIRE

Nous avons repris le vieux terme de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire qui définit un aspect histologique très spécial pouvant correspondre à plusieurs types cliniques de néphropathies.

Nous n'envisagerons ici que les aspects cliniques de glomérulo-néphrite prolongée, écartant de cette étude les formes fulminantes de glomérulo-néphrites extra-capillaires appelées par certains glomérulo-néphrite maligne (57).

Les quatre observations que nous allons rapporter (observations N° 13 à N° 16) réalisent des tableaux cliniques comparables à ceux observés dans les trois groupes précédents.

OBSERVATION N° 13

V... M. est né le 11 Octobre 1957. C'est le deuxième enfant d'une famille de cinq.

Dès la naissance on remarque un souffle systolique important. Dès les premières semaines de la vie, il est pâle, boit mal et a un gros ventre.

A l'âge de 10 mois apparaissent des oedèmes et on retrouve une protéinurie à 3,5 grammes par litre et une hématurie. La vitesse de sédimentation est de 82 mm. à la première heure. Le taux des protides sanguins est de 44 grammes par litre avec 14 grammes d'albumine ; il y a une hypercholestérolémie à 4 grammes par litre. L'enfant reçoit de la Prednisone ; la protéinurie diminue d'importance. On tente ensuite un traitement par l'A.C.T.H., sans résultat.

A l'âge de 21 mois, la protéinurie persiste sans grandes variations (2 à 4 grammes par litre). A l'âge de 3 ans, la protéinurie est plus importante (15 grammes par litre), l'hypoprotidémie et l'hypercholestérolémie persistent ; le pourcentage des albumines sériques reste bas et on remarque pour la première fois une élévation des alpha-2-globulines (23 grammes par litre).

Au cours de la troisième année apparaît une ascite ; l'enfant reçoit du Spirolactone et de la Chlorothiazide.

C'est alors que l'enfant, qui était suivi par le Pr KLINKE à la Clinique Infantile de Dusseldorf, est adressé dans le Service et hospitalisé aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 7 AU 19 SEPTEMBRE 1961.

Examen clinique.

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans 11 mois ; il mesure 88 cm. et pèse 11,1 kg., soit la taille et le poids d'un enfant de 2 ans. On note un faciès particulier avec implantation basse des oreilles et hypertellorisme. Il existe une ascite mais pas d'œdèmes périphériques.

La cardiopathie congénitale n'a pas fait l'objet d'études spéciales ; il s'agit d'un shunt gauche-droit avec souffle systolique bas situé faisant évoquer une communication inter-ventriculaire. La tension artérielle est à 10,5/7.

L'âge osseux est de 4 ans.

La diurèse quotidienne est normale. La température est normale.

Examens complémentaires.

Les examens complémentaires pratiqués sont résumés ci-après :

Protéinurie : 3,5 grammes par 24 heures.

Élimination urinaire des hématies par minute : 6.000.

Élimination urinaire des leucocytes par minute : 1.000.

Ph, réserve alcaline, Potassium sanguin : normaux.

Chlore : 97 milli-équivalents par litre de sérum.

Sodium : 135 milli-équivalents par litre de sérum.

Sodium urinaire : 2 milli-équivalents par 24 heures.

Protides : 49 grammes par litre de sérum.

Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 23,8 % ; alpha-2-globulines : 46,2 % ; gamma-globulines : 13,9 %.

Lipides : 20 grammes par litre de sérum.

Cholestérol total : 5 grammes par litre de sang.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 110 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.012.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.021.

Hémogramme : Leucocytes : 13.600 par mm³.

Polynucléaires éosinophiles : 7 % des leucocytes.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale a été pratiquée en Septembre 1961, soit 37 mois après le début de la maladie.

Il existe une centaine de glomérules sur le fragment de parenchyme rénal examiné. Celui-ci est très remanié avec des lésions à la fois glomérulaires, tubulaires et intersticielles.

Aucun glomérule n'est normal. Les moins atteints ont une hyalinose plus ou moins importante. Les plus atteints sont complètement fibreux, en « pain à cacheter ». Entre ces deux aspects, de nombreux glomérules sont caractérisés par une prolifération épithéliale de la capsule de Bowmann aboutissant à la formation de « croissants ».

La plupart des tubes sont atrophiques ou ont complètement disparu, en particulier dans la zone sous-capsulaire, où il y a une fibrose intersticielle importante, infiltrée de cellules inflammatoires de type essentiellement lymphocytaire.

Il n'a pas été constaté de lésion vasculaire.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite subaiguë diffuse de type extra-capillaire.

Evolution.

L'enfant, qui n'était venu que pour une mise au point de sa néphropathie, est reparti en Allemagne et n'a pas été revu depuis.

OBSERVATION N° 14

A... C. est née le 27 Février 1955. C'est le troisième enfant d'une famille de trois.

Le 12 Avril 1959 elle fait une angine ; le 19 Avril, on note un discret oedème palpébral et s'installe une anurie. Le 20 Avril apparaît un purpura discret de la face ; l'azotémie est trouvée à 2,4 grammes par litre.

Elle est alors adressée au Pr HAMBURGER, à l'hôpital Necker, qui la dirige vers le Service où elle est hospitalisée.

HOSPITALISATION : DU 22 AVRIL AU 17 JUIN 1959.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille âgée de 4 ans 2 mois ; elle mesure 96 cm. et pèse 16,8 kg. Elle est en bon état général ; on ne retrouve que de discrets oedèmes. Il existe un purpura pétéchiol de la face et du thorax. La tension artérielle est à 11/6. Un sondage retire quelques cm³ d'urines troubles.

Evolution.

Après quatre jours d'anurie, les examens complémentaires donnaient les résultats suivants :

Urines : leucocytes et hématies en abondance.

Ph sanguin : 7,28.

Chlore : 95 milli-équivalents par litre de sérum.

Sodium : 125 milli-équivalents par litre de sérum.

Potassium : 7,2 milli-équivalents par litre de sérum.

Urée sanguine : 2,6 grammes par litre.

Hémogramme : Globules rouges : 4.500.000 par mm³.

Leucocytes : 12.600 par mm³.

L'enfant est mise à un régime strictement calculé lui apportant une quantité d'eau correspondant aux pertes extra-rénales et 1.250 calories par m² de surface corporelle ; elle reçoit de plus de la Pénicilline à faible dose et du Gluconate de Calcium.

Le premier taux d'antistreptolysines est à 800 unités.

Le 27 *Avril*, après 9 jours d'anurie, l'état général reste satisfaisant, mais l'équilibre biologique est très perturbé avec une azotémie à 4,4 grammes par litre, un potassium à 8,4 milli-équivalents par litre de sérum. La diurèse reprend ce jour-là.

Le 4 *Mai*, la diurèse quotidienne est de 600 ml. ; elle atteint 1 litre le 10 *Mai*.

Les urines contiennent des protéines (1 à 4 grammes par 24 heures) et des hématies en abondance.

Le deuxième taux d'antistreptolysines est à 1.500 unités.

L'urée sanguine se rapproche rapidement de la normale ; elle est à 0,4 gramme par litre le 12 *Juin*.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée en *Juin* 1959, soit 2 mois après le début de la maladie.

Le fragment de parenchyme rénal examiné comprend une trentaine de glomérules. Aucun n'est absolument normal. Tous les intermédiaires sont représentés, de la simple accentuation de la lobulation avec prolifération endo-capillaire au glomérule complètement hyalinisé en « pain à cacheter ». Les images en « croissants » épithéliaux sont nombreuses. Parfois 2 ou 3 anses capillaires sont hyalinisées.

Les lésions tubulaires sont importantes par places, caractérisées par une atrophie parfois considérable de l'épithélium tubulaire.

Il existe une fibrose importante du tissu interstitiel qui, par places, est infiltré de nombreuses cellules rondes. Il n'y a pas de lésion vasculaire notable.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite subaiguë proliférative endo et extra-capillaire.

Evolution.

La dernière étude biologique avant la sortie donnait les résultats suivants :

Protéinurie : persistante.

Élimination urinaire des hématies par minute : 50.000.

Clearance de l'urée : 60 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.007.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.015.

L'enfant sort avec une prophylaxie anti-infectieuse par la Pénicilline.

DEUXIÈME HOSPITALISATION : SEPTEMBRE 1959.

L'état général est excellent ; la tension artérielle est à 8/5. Une nouvelle étude est pratiquée, elle montre :

Élimination urinaire des hématies par minute : 10.000.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 51 ml. par minute.

Pouvoir de dilution urinaire : 1.001.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.020.

TROISIÈME HOSPITALISATION : JUILLET 1960.

L'enfant est alors âgée de 5 ans 5 mois ; elle mesure 101 cm. et pèse 17 kg. La tension artérielle est à 10/7,5. L'hématurie a disparu. L'azotémie est normale. La clearance de la créatinine endogène corrigée est de 61 ml. par minute.

QUATRIÈME HOSPITALISATION : MARS 1961.

L'enfant est alors âgée de 6 ans 1 mois ; elle mesure 107 cm. (+ 6 cm. en 8 mois). Une nouvelle étude donne les résultats suivants :

Protéinurie : 0,04 gramme par 24 heures.

Elimination urinaire des hématies par minute : 200.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 385.

Urée sanguine : 0,44 gramme par litre.

Ionogramme sanguin : normal.

Pouvoir de concentration urinaire : 1.028.

Clearance de la créatinine endogène corrigée : 60 ml. par minute.

OBSERVATION N° 15

L... M. est née le 1^{er} Octobre 1954. Sa sœur jumelle est en bonne santé. On connaît mal ses antécédents car elle a vécu 3 ans en nourrice.

En Septembre 1961, au cours d'un épisode fébrile avec température à 38°, apparaissent des oedèmes ; le médecin aurait constaté une angine. Elle reçoit de la Pénicilline pendant 10 jours et on conseille un régime désodé. Quelques jours après, les oedèmes diminuent d'importance mais l'enfant fait une hématurie macroscopique.

Elle est alors hospitalisée à Rouen ; la tension artérielle est à 12/6 ; la diurèse quotidienne est de 300 ml. Les examens complémentaires pratiqués ont donné les résultats suivants :

Protéinurie : 2,5 grammes par litre.

Elimination urinaire des hématies par minute : 839.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 335.000.

Protides sanguins : normaux.

Lipides : 13 grammes par litre de sérum.

Urée sanguine : 0,38 gramme par litre.

Antistreptolysines : 800 unités.

Urographie intra-veineuse : retard de sécrétion bilatéral ; morphologie des cavités excrétrices normale.

Elle reçoit un régime désodé et de la Pénicilline ; les oedèmes disparaissent ; la diurèse augmente.

En Novembre 1961, devant la réapparition des oedèmes, l'importance de la protéinurie (10 grammes par litre) et de l'hématurie (1.200.000 hématies éliminées par minute), l'enfant est adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : LE 30 NOVEMBRE 1961.

Examen clinique à l'entrée.

Il s'agit d'une fille âgée de 7 ans 2 mois ; elle mesure 125 cm. et pèse 23,4 kg. Elle est très pâle et son faciès est émacié. Il n'y a pas vraiment d'œdèmes, mais une certaine succulence tissulaire. La tension artérielle est à 12/6. Le fond d'œil est normal. L'examen clinique est par ailleurs négatif. La diurèse quotidienne est d'environ 500 ml. La température est normale.

Examens complémentaires.

À l'entrée, les divers examens pratiqués ont donné les résultats suivants :
Protéinurie : 1 à 2 grammes par 24 heures.
Elimination urinaire des hématies par minute : 590.000.
Elimination urinaire des leucocytes par minute : 15.000.
En régime sans sel : Sodium : 125 milli-équivalents par litre de sérum ;
Chlore : 110 milli-équivalents par litre de sérum ; Potassium : 5,6 milli-équivalents par litre de sérum.
Sodium urinaire : 2 milli-équivalents par 24 heures.
Protides : 54 grammes par litre de sérum.
Electrophorèse des protéines sériques : albumines : 40,7 % ; alpha-2-globulines : 18,8 % ; gamma-globulines : 21 %.
Lipides : 7,5 grammes par litre de sérum.
Cholestérol total : 3 grammes par litre de sang.
Urée sanguine : 1,15 gramme par litre.
Clearance de la créatinine endogène corrigée : 112 (puis 52) ml. par minute.
Pouvoir de dilution urinaire : 1.000.
Pouvoir de concentration urinaire : 1.010.
Hémogramme : Globules rouges : 3.500.000 par mm³.
Leucocytes : 15.000 par mm³.
Polynucléaires éosinophiles : 5 % des leucocytes.
Recherche de cellules L.E. dans le sang : négative.
Etude immunologique du sérum : négative.
Immuno-electrophorèse des protéines sériques : « diagramme de syndrome néphrotique avec forte baisse de la Béta 1-A globuline ».

Evolution.

L'enfant est mise à un régime normalement salé ; l'ionogramme sanguin redevient normal, mais les œdèmes réapparaissent avec prise de poids de 2,5 kg. Le régime désodé est à nouveau décidé.

Biopsie rénale.

Une ponction-biopsie rénale est pratiquée en Décembre 1961, soit 4 mois après le début de la maladie.

Le fragment de parenchyme rénal examiné comporte 12 glomérules. Il existe une atteinte glomérulaire diffuse et de même type de tous les glomérules examinés.

On note une hypertrophie avec lésions d'hypercellularité à la fois endo et extra-capillaire.

La prolifération endocapillaire s'associe à un épaississement de la paroi des capillaires et à des dépôts hyalins inter-capillaires qui aboutissent, par endroits, à un véritable aspect de glomérulite lobulaire.

La prolifération extra-capillaire, avec de nombreuses mitoses, aboutit à la formation de « croissants » épithéliaux. Dans certains glomérules, on note, cependant, une hypertrophie et non une prolifération des cellules épithéliales. On remarque de nombreux polynucléaires.

Les tubes sont, dans l'ensemble, altérés. L'intersticium est le siège d'une fibrose diffuse avec infiltration par places. Il n'y a aucune lésion vasculaire notable.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite subaiguë proliférative endo et extra-capillaire.

Evolution.

En Janvier 1962, on institue un traitement de Prednisone (25 mg. par jour) avec une antibiothérapie associée. Après 7 jours de ce traitement, la protéinurie est de 2,2 grammes par 24 heures, l'hématurie et la leucocyturie sont moins importantes. Cependant, la tension artérielle s'élève à 13 puis 15 de maxima. L'enfant vomit et le traitement est arrêté. Quelques jours après, on trouve une ascite.

L'azotémie s'est alors élevée à 2,6 grammes par litre.

L'enfant est encore hospitalisé; son état général n'est pas très altéré, mais l'importance et la rapidité d'installation de l'insuffisance rénale font prévoir un mauvais pronostic dans des délais assez brefs.

OBSERVATION N° 16

R... M.-B. est née le 10 Septembre 1949. C'est le troisième enfant d'une famille de cinq. On ne retrouve aucun antécédent pathologique important.

En Juin 1958, après une infection non spécifique, on remarque un gonflement des paupières et on constate une protéinurie à 11 grammes par litre. Quelques examens complémentaires sont pratiqués, qui montrent :

Protides : 50 grammes par litre de sérum avec 24 grammes d'albumines.

Lipides : 18 grammes par litre de sérum.

Elimination urinaire des hématies par minute : 7.000.

Elimination urinaire des leucocytes par minute : 3.200.

Antistreptolysines : normales.

Un traitement hormonal est entrepris en Octobre 1958; l'enfant reçoit successivement de l'A.C.T.H., de la Prednisone, de la 6-Méthyl-Delta-1-Hydrocortisone, et ce, jusqu'en Décembre 1959. Les résultats sont médiocres : la protéinurie, l'hématurie, la leucocyturie persistent; l'hypoprotidémie s'accroît (40 grammes par litre); le taux des lipides sanguins atteint 38 grammes par litre.

En Janvier 1960, elle reçoit de la Chlorothiazide et de l'Acétazolamide.

Elle est ensuite adressée dans le Service et hospitalisée aux Enfants-Malades.

HOSPITALISATION : DU 23 MAI AU 18 JUIN 1960.

Examen clinique.

Il s'agit d'une fille âgée de 10 ans 8 mois ; elle mesure 121 cm. et pèse 27,9 kg. Elle est fatiguée. On retrouve une bouffissure de la face et une ascite mais pas d'œdèmes des membres inférieurs. La tension artérielle est à 20/10. Le fond d'œil montre un œdème papillaire et des exsudats floconneux (rétinite hypertensive de type II). La diurèse quotidienne avant traitement varie entre 600 et 800 ml. Une poussée fébrile transitoire est notée au cours de l'hospitalisation.

Examens complémentaires à l'entrée.

Les différents examens complémentaires pratiqués ont donné les résultats suivants :

Protéinurie : 7,6 grammes par 24 heures.
Élimination urinaire des hématies par minute : 35.750.
Élimination urinaire des leucocytes par minute : 9.500.
Ph, Sodium, Potassium sanguins : normaux.
Chlore : 110 milli-équivalents par litre de sérum.
Sodium urinaire : 28 milli-équivalents par 24 heures.
Protides : 40 grammes par litre de sérum .
Lipides : 21 grammes par litre de sérum.
Cholestérol total : 4,4 grammes par litre de sang.
Urée sanguine : 0,41 gramme par litre.
Clearance de la créatinine endogène corrigée : 47,5 ml. par minute.
Hémogramme : Polynucléaires éosinophiles : 19 % des leucocytes.
Antistreptolysines : 20 unités.

Evolution.

Le 31 Mai, la tension artérielle est à 21,5 de maxima. Un traitement par l'Hydrazinaphthalazine et la Réserpine n'entraîne pas de baisse tensionnelle. L'adjonction d'Hydrochlorothiazide déclenche une crise de diurèse à 2 litres par 24 heures et une baisse tensionnelle à 16/11.

Biopsie rénale.

Une biopsie rénale chirurgicale est alors pratiquée, 24 mois après le début de la maladie.

Le fragment de parenchyme rénal examiné comporte 100 glomérules.

1/10 sont normaux ou peu altérés.

La moitié sont complètement hyalinisés.

Entre ces deux aspects, on retrouve tous les stades d'altération glomérulaire : hypercellularité simple, « croissants », hyalinisation partielle avec synéchies inter-floculo-capsulaires.

Dans quelques glomérules, il existe quelques dépôts de substance fibroïde.

Les tubes sont très altérés : soit atrophiques avec vitrées épaissies, soit dilatés, formant des nodules de Bright.

Il existe une fibrose discrète et diffuse du tissu interstitiel ; on retrouve au niveau des vaisseaux des lésions discrètes d'endartérite.

Conclusion.

Glomérulo-néphrite subaiguë chronique.

Evolution.

L'enfant sort du service avec une prescription qui comporte : un régime sans sel, une prophylaxie anti-infectieuse par la Pénicilline, des hypotenseurs et de l'Hydrochlorothiazide en cures discontinues.

HISTORIQUE.

Le terme de *glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire* est dû à LANGHANS (in JENNINGS et EARLE : 35). Si un tel aspect est connu depuis 1885, c'est qu'il peut être observé dans toute sa pureté sur des reins d'autopsie.

Ce type de glomérulite est habituellement considéré comme synonyme de glomérulo-néphrite subaiguë (GARCIA-CACERÈS (24), par exemple) ; pour d'autres (CHURG (17), par exemple), le qualificatif de « subaigü » ne désigne qu'un mode évolutif indépendant du type histologique observé.

De nombreuses observations ont été rapportées, tant chez l'enfant que chez l'adulte. C'est le type de néphropathie le plus anciennement connu des quatre groupes que nous avons isolés.

ETUDE HISTOLOGIQUE (Figure 7).

Par opposition aux glomérulo-néphrites prolifératives précédentes (membrano-proliférative et lobulaire), où la prolifération cellulaire est, en général, exclusivement de type *endo-cellulaire*, nous avons groupé sous le terme de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire les glomérulites où la prolifération est *essentiellement* de type extra-capillaire, c'est-à-dire *épithélial*.

Bien qu'en général, dans ce type de lésion, tous les glomérules ne soient pas au même stade évolutif, l'image qui prédomine est celle de « croissants » épithéliaux. Ceux-ci sont le résultat d'une prolifération simultanée des cellules épithéliales

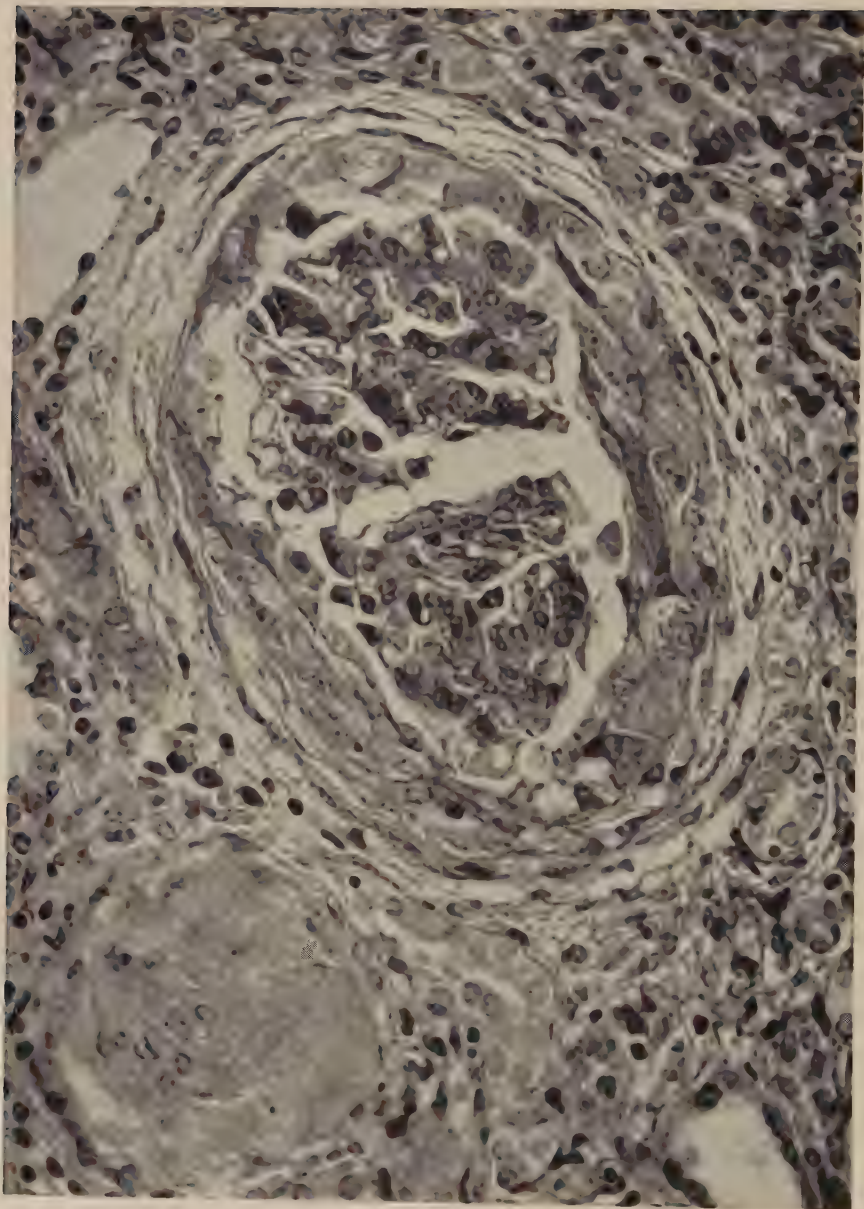


FIGURE 7 Observation N° 13. — Glomérulo néphrite proliférative extra capillaire. Grossissement $\times 600$ Dans ces cas, la prolifération cellulaire est de type épithélial et intéresse essentiellement les cellules épithéliales des deux feuillets de la capsule de Bowman. Elle aboutit à la formation de « croissants » épithéliaux.

des feuilletts viscéraux et pariétaux de la capsule de Bowmann. Le croissant épithélial est tantôt complètement isolé du floculus, tantôt adhérent à celui-ci.

Le floculus n'est d'ailleurs généralement pas intact. Il n'est pas rare d'y noter une *hypercellularité endo-capillaire* qui peut être très importante, comme dans l'observation N° 15. Au maximum, dans certains cas, il est très difficile de savoir s'il s'agit d'une glomérulo-néphrite endo-capillaire avec participation des cellules épithéliales ou d'une glomérulo-néphrite extra-capillaire avec participation des cellules endothéliales. On peut observer aussi des modifications des capillaires glomérulaires dont les lumières sont souvent à peine visibles et des lésions de hyalinisation plus ou moins marquées.

BELL (8), à propos de ce type de glomérulo-néphrite, remarque d'ailleurs qu'elles sont appelées quelquefois extra-capillaires, mais que la prolifération intra-capillaire est si intimement mêlée que ce groupe constitue difficilement une entité propre.

La *formation* des croissants épithéliaux n'est pas conçue de la même façon par tous les auteurs.

Pour RICH (in GARCIA-CACERÈS : 24), les cellules épithéliales prolifèrent autour d'un caillot ou d'un exsudat glomérulaire.

FIASCHI (20), se basant sur des observations en microscopie électronique, pense qu'il y a d'abord une prolifération des podocytes et secondairement une prolifération épithéliale capsulaire.

Différents types de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire.

L'aspect histo-pathologique que nous venons de décrire peut se présenter différemment selon l'intensité et la dissémination des lésions. Il y a un parallélisme certain entre la gravité des lésions histologiques et le tableau clinique.

Dans les formes rapidement mortelles, que l'on appelle aussi glomérulo-néphrites malignes (R. SLAMA : 57), tous les glomérules ont le même aspect ; le floculus est entouré de croissants épithéliaux ; il existe une hypercellularité à la fois

extra et endo-capillaire. Les altérations tubulaires sont importantes avec aplatissement et atrophie de l'épithélium. Il y a toujours une fibrose intersticielle importante. Un tel aspect est réalisé très rapidement ; la formation des croissants est presque immédiate ; ceux-ci ont été observés 12 à 16 jours après le début de la maladie (BRUN : 14 ; GORMSEN : 25).

Dans les formes qui réalisent une glomérulo-néphrite prolongée et qui seules nous intéressent ici, les lésions glomérulaires ne sont pas aussi uniformes. Des croissants épithéliaux sont, certes, observés, mais sur un certain nombre de glomérules seulement. Du nombre de glomérules gravement touchés d'emblée semble dépendre le pronostic de la néphropathie.

COMMENTAIRES CLINIQUES.

Nous avons observé quatre glomérulo-néphrites prolifératives extra-capillaires ; les renseignements cliniques sont rassemblés dans les Tableaux N° XV et N° XVI.

Sexe et âge de début.

Dans ce petit groupe, il y a trois filles et un garçon.

Les âges de début sont disparates puisqu'ils vont de 10 mois (observation N° 13), à 7 ans 9 mois (observation N° 16).

Plusieurs types cliniques de néphropathie correspondent à cet aspect histologique. Il n'y a donc plus l'homogénéité qui caractérisait les groupes précédents. Il devient donc difficile d'étudier ces observations dans leur ensemble. C'est ainsi que dans nos cas trois aspects peuvent être isolés :

- une forme anurique d'emblée (observation N° 14) ;
- deux syndromes néphrotiques « mixtes » (observation N° 13 et N° 16) ;
- une forme d'évolution rapide qui ne réalise pas une véritable glomérulo-néphrite maligne, mais une forme prolongée à évolution rapidement défavorable (observation N° 15).

TABEAU N° XV : GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉRATIVE EXTRA-CAPILLAIRE
CLINIQUE — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (1)

Cas N°	Sexe	Age de début	Mode de début	Oedèmes	Tension artérielle	Etat général	Diurèse ml./24 h.	Protéinurie gr./24 h.	Hématies éliminées par minute	Leucocytes éliminés par minute
13	M	10 mois	oedèmes	+	10,5/7	Retard de développement		3,5	6.000	1.000
14	F	4 ans 1 mois	anurie	0	11/6	bon	0 puis 1.000	1 à 4	50.000	
15	F	7 ans	fièvre oedèmes hématurie	+	12/6	maigre pâle	500	1 à 2	590.000	15.000
16	F	7 ans 9 mois	infection oedèmes	+	20/10	altéré	600 à 800	7,6	35.750	9.500

TABLEAU N° XVI : GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉRATIVE EXTRA-CAPILLAIRE
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (2)

Cas N°	Ionogramme sanguin	Na urinaire mEq/24 h.	Protides sanguins gr./l.	Albumine sérique %	Alpha-2- globulines %	Gamma- globulines %	Lipides sanguins gr./l.	Cholestérol total gr./l.	F. G. (1)	Pouvoir de dilution	Pouvoir de concentration
13	Normal	2	49	23,8	46,2	13,9	20	5	110	1012 (?)	1021
14	Normal après l'anurie								60	1007	1015
15	Na : 125 mEq/l. Cl : 110 mEq/l.	2	54	40,7	18,8	21	7,5	3	112	1000	1010
16	Cl : 110 mEq/l.	28	40				21	4,4	47,5		

Forme anurique.

L'observation N° 14 a réalisé le tableau bien classique d'une anurie avec reprise de la diurèse mais persistance d'une insuffisance rénale, relativement bien tolérée. La protéinurie, l'hématurie, la leucocyturie ont régressé ; les fonctions rénales se sont améliorées mais sans jamais redevenir normales.

Forme à type de syndrome néphrotique.

Les observations N° 13 et N° 16 sont plus intéressantes par le fait même qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique et que ces enfants ont longtemps été traités avec ce diagnostic.

Dans les deux cas, le syndrome néphrotique est typique avec oedèmes, protéinurie massive, hypoprotidémie (avec une fois baisse importante des albumines et des gamma-globulines), hyperlipidémie franche.

C'est dans ce groupe, et *seulement dans ce groupe*, que nous avons pu observer une hyperlipidémie importante.

Dans l'observation N° 13, on observe même un syndrome de rétention sodée, dont l'absence est presque une caractéristique des syndromes néphrotiques observés dans les Groupes I à III. Il s'agit d'un syndrome néphrotique *mixte* car s'associent une hématurie microscopique dans les deux cas, une hypertension artérielle grave dans l'observation N° 16, une insuffisance rénale et une leucocyturie amicrobienne dans les deux cas.

L'observation N° 13, avec le début dans la première année de la vie, pouvait faire penser à une néphrose infantile (WORTHEN : 63) ou congénitale (J. MARIE et ROYER : 41).

Les constatations faites à propos de ce groupe, si elles sont intéressantes par les divergences observées à propos du syndrome néphrotique par rapport aux groupes précédemment étudiés, n'apportent en fait aucun élément nouveau ; il est connu depuis longtemps qu'une glomérulo-néphrite extra-capillaire peut passer par un stade « néphrotique » dans son évolution vers la chronicité.

Si l'observation N° 15 ressemble, par certains côtés, aux deux précédentes (oedèmes, protéinurie massive, hypoprotidémie), elle s'en distingue cependant par la discrétion de l'hyper-

lipidémie et se rapproche donc des aspects observés dans les trois autres groupes.

Recherches étiologiques (Tableau N° XVI).

Nous avons pu mettre en évidence le rôle du streptocoque hémolytique dans les observations N° 14 et N° 15. Dans l'observation N° 16, on a, certes, la notion d'un épisode infectieux préalable mais le taux d'antistreptolysines est bas. Enfin, dans l'observation N° 13, est réalisé le tableau d'une néphrose infantile.

Evolution (Tableau N° XVII).

Les différents auteurs s'accordent pour prévoir l'évolution fatale de la glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire dans des délais assez brefs : 18 mois au maximum pour REUBI (52, page 231), 12 mois pour ALLEN (1), 5 mois en moyenne dans les cas de CHURG (17).

Trois de nos malades ont eu une évolution beaucoup plus longue :

- 37 mois dans l'observation N° 13 ;
- 25 mois dans l'observation N° 14 ;
- 24 mois dans l'observation N° 16.

Nous n'envisageons ici que le recul maximum au dernier examen dans le Service et, à notre connaissance, aucun malade n'est actuellement décédé.

Si l'état général est assez mauvais dans deux observations, par contre, dans l'observation N° 14, l'enfant va bien et tolère parfaitement sa discrète insuffisance rénale.

Il n'est jamais possible de fixer avec précision la durée d'évolution d'une néphropathie, mais ici, où les lésions glomérulaires ne sont pas identiques d'un glomérule à l'autre, tout dépend de l'importance de la première atteinte et des possibilités de récupération des glomérules les moins touchés. Des biopsies répétées chez des malades qui, comme dans l'observation N° 14, ont une évolution prolongée, nous permettront de prévoir dans l'avenir, dès la première biopsie, si la lésion histologique est compatible avec une survie prolongée.

TABEAU N° XVI : GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉRATIVE EXTRA-CAPILLAIRE
RECHERCHES ÉTIOLOGIQUES

Cas N°	Hématies millions par mm ³	Leucocytes par mm ³	Eosinophiles %	Anti-strep- tolysines	Cellules L. E.	Immuno- logie	Immuno élec- trophorèse	Urographie intra- veineuse	Biopsie rénale après le début (en mois)
13	4,2	13.600	7						37
14	4,5	12.600	0	800 1.500					2
15	3,5	15.000	5	800	0	négatif	Syndrome néphrotique Baisse de B.1-A	retard de secrétion	4
16	4,2	7.000	19	20					24

TABLEAU N° XVII : GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉRATIVE EXTRA-CAPILLAIRE
ÉVOLUTION

Cas No	État général	Oedèmes	Tension artérielle	Protéinurie	Hématurie	Prothérmie	Lipidémie	Fonctions rénales	Traitement	Récul (en mois)	Décès
13	retard staturo-pondéral	Persistance	normale	++		↓	↑	Trouble de concentration	A.C.T.H. Prednisone	37	0
14	bon	0	normale	0,04 gr. par 24 h.	0	Normale		Clearance de la créatinine : 60 ml. par minute Concentration : 1.028	Pénicilline	25	0
15	altéré	+	poussées hypertensives	2,2 gr. par 24 h.	=	↓	13 gr./l. ↓ 7,5 gr./l.	Urée : 2,6 gr. par litre	Pénicilline Prednisone	5	0
16	mauvais	+	↑	=	=	↓	21 gr./l. ↑ 18 gr./l.	Clearance de la créatinine : 47 ml. par minute	Pénicilline A.C.T.H. Prednisone Résérpine	24	0

Traitement.

Deux de nos malades, étant traités avec le diagnostic de « néphrose lipoïdique », ont reçu des corticoïdes. L'utilisation de doses correctes et la remarquable résistance au traitement, pouvaient déjà laisser prévoir un aspect histologique différent de la simple fusion des pieds des podocytes.

Un des intérêts de la biopsie rénale précoce est aussi de montrer si le malade a ou non des chances d'être amélioré par la corticothérapie.

CONCLUSION.

Les quatre observations de glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire que nous venons de rapporter ont l'intérêt de montrer plusieurs des aspects cliniques réalisés par ce type de néphropathie.

Les circonstances de début, le syndrome néphrotique mixte dont les éléments biologiques sont très nets, la constance et la précocité de l'insuffisance rénale, permettent de faire cliniquement le diagnostic dans un bon nombre de cas.



ETUDE D'ENSEMBLE DES 16 OBSERVATIONS
DE GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLONGÉE
IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT



Nous avons, dans une première partie, étudié les 16 observations en les répartissant en quatre groupes correspondant aux quatre types de lésions histologiques retrouvées.

Nous allons maintenant, d'une part tenter une synthèse afin de prouver l'homogénéité du groupe des glomérulo-néphrites prolongées, d'autre part chercher les éléments cliniques et biologiques permettant de définir chacun des quatre groupes.

HOMOGÉNÉITÉ DES GLOMÉRULO-NÉPHRITES PROLONGÉES

Le Tableau N° XVIII montre la fréquence des principaux signes cliniques et biologiques observés chez nos 16 malades.

TABLEAU N° XVIII
FRÉQUENCE ABSOLUE DES PRINCIPAUX SIGNES

SIGNE CLINIQUE OU BIOLOGIQUE OBSERVÉ	NOMBRE DE CAS
Infection préalable possible	11
Oedèmes à un moment de l'évolution	13
Hypertension artérielle	6
Protéinurie	16
Hématurie microscopique ou macroscopique	15
Leucocyturie amicrobienne	9
Hypoprotidémie	12
Hyperlipidémie (6 grammes ou plus par litre)	13
Insuffisance rénale plus ou moins importante	10
Eosinophile sanguine (6 % ou plus)	8

Ce tableau mérite quelques commentaires.

La *protéinurie* est constante ; celle-ci est massive (plus de 3 grammes par 24 heures) chez 9 malades.

Les autres éléments d'un *syndrome néphrotique* sont très fréquemment observés ; 12 malades ont eu des oedèmes, une hypoprotidémie et une hyperlipidémie. En fait, tous ces éléments doivent être discutés. Les *oedèmes* sont souvent discrets et fugaces. L'*hypoprotidémie* est certes souvent massive (10 malades ont eu des taux de protides sanguins inférieurs ou voisins de 50 grammes par litre de sérum) ; les électrophorèses des protéines sériques pratiquées ne montrent pas, en général, un diagramme de syndrome néphrotique : la baisse des différentes fractions protéiques ne prédomine que 5 fois sur les albumines ; l'élévation des alpha-2-globulines n'est observée que 4 fois ; seule la baisse des gamma-globulines dans 7 cas correspond à ce qu'il est habituel d'observer.

Nous avons d'autre part remarqué dans de nombreux cas l'absence ou la discrétion des oedèmes malgré une hypoprotidémie très importante. Pour un taux de protides sanguins inférieur ou égal à 50 grammes par litre :

- 7 fois il n'y a pas d'oedèmes ;
- 8 fois il n'y a que des oedèmes discrets ;
- 8 fois les oedèmes sont importants.

(Dans cette étude, nous avons considéré plusieurs situations chez le même malade et non un taux de protides par malade.) La relative conservation des albumines sériques pourrait expliquer cette anomalie, la pression oncotique du plasma restant dans les limites de la normale.

Une *hyperlipidémie* est observée chez 13 malades ; elle est le plus souvent discrète : 8 fois le taux des lipides se situe entre 6 et 10 grammes par litre ; il ne dépasse 15 grammes par litre que dans les deux observations du Groupe IV.

Il n'existe pas non plus, dans ce syndrome néphrotique particulier, de *rétenion sodée*. L'élimination urinaire de Sodium par 24 heures dépasse 8 fois 100 milli-équivalents.

A ces éléments s'associent, avec une fréquence variable, les symptômes qui caractérisent le syndrome néphrotique *mixte*.

L'*hématurie* est presque constante (15 cas sur 16) ; l'élimination maximale dépasse 9 fois 100.000 hématies par minute.

Une *hypertension artérielle* n'est observée que 6 fois ; si nous ne considérons que les hypertensions permanentes, nous ne la retrouvons que dans deux observations (N° 8 et N° 16).

L'*étude fonctionnelle rénale*, basée sur l'azotémie, la filtration glomérulaire, le pouvoir de concentration urinaire, nous a montré 10 fois un trouble portant sur l'un ou plusieurs de ces trois éléments. Le taux de l'*urée* sanguine n'est que deux fois élevé (observation N° 12 et N° 15). La *filtration glomérulaire* est inférieure à 80 ml. par minute chez 6 malades. Un trouble de *concentration* des urines est retrouvé 9 fois. Ce dernier examen, s'il est pratiqué avec une technique rigoureuse, nous paraît le meilleur témoin d'une altération précoce des fonctions rénales globales ; il est toujours perturbé avant l'élévation de l'urée sanguine et bien souvent avant même la baisse de la filtration glomérulaire.

Une *leucocyturie*, sans infection urinaire, retrouvée 9 fois dans nos observations, semble être aussi un des symptômes caractéristiques de ce type de néphropathie. Il faut cependant savoir que les urines des malades ayant un syndrome néphrotique s'infectent très facilement et qu'il n'est pas toujours aisé d'affirmer qu'il s'agit bien d'une leucocyturie amicrobienne.

Enfin, l'*éosinophilie* sanguine, retrouvée 8 fois, paraît aussi faire partie intégrante du tableau biologique des glomérulo-néphrites prolongées, sans qu'il soit possible de lui trouver une explication satisfaisante. Ce fait est d'ailleurs noté dans la plupart des études d'ensemble sur le syndrome néphrotique de l'enfant et de l'adulte.

Les problèmes *étiologiques* seront envisagés dans un chapitre particulier. L'*évolution*, qui dépend essentiellement du type histologique, constitue un élément de différenciation entre les quatre groupes et sera envisagée à ce propos.

En *résumé*, les glomérulo-néphrites prolongées idiopathiques de l'enfant représentent une entité clinique caractérisée par la

fréquence d'un syndrome néphrotique très atypique par sa discrétion habituelle et les anomalies biologiques observées, par la fréquence d'une hématurie et d'une leucocyturie, par l'installation à plus ou moins longue échéance d'une insuffisance rénale globale.

ESSAI DE DIFFÉRENCIATION CLINIQUE DES QUATRE GROUPES HISTOLOGIQUES

S'il est possible de décrire un tableau clinique correspondant à l'ensemble du groupe des glomérulo-néphrites prolongées, il n'en est pas moins vrai que chaque type histologique isolé a une individualité propre. Nous ne pouvons certes, avec un si petit nombre de malades dans chaque groupe, proposer des critères formels de différenciation ; quelques faits nous paraissent cependant intéressants à signaler. Le tableau N° XIX montre la fréquence comparée des principaux signes cliniques et biologiques observés dans chacun des quatre groupes.

L'*âge de début* est très variable dans les Groupes I et IV. Il se situe toujours au-dessus de 7 ans dans les Groupes II et III.

Il n'y a que des garçons dans le Groupe I et que des filles dans le Groupe II ; dans le Groupe III, il y a une très nette prédominance des filles.

Le *mode de début* rappelle une glomérulo-néphrite aiguë post-streptococcique dans tous les cas du Groupe II, moins souvent dans les Groupes III et IV.

Un *syndrome néphrotique* plus ou moins atypique se rencontre dans tous les Groupes ; il n'est classique, en ce qui concerne les fractions protéiques et les lipides sanguins, que dans le Groupe IV.

L'*hématurie* est constante dans tous les Groupes, sauf le Groupe I ; elle est plus souvent massive dans les Groupes II et III.

La *leucocyturie* est moins fréquente dans le Groupe I.

L'*éosinophilie* sanguine n'est jamais observée dans le Groupe I ; elle est constante dans le Groupe II. Dans le Groupe I, nous avons retrouvé de façon constante une *hyperleucocytose* qui

TABLEAU N° XIX
FRÉQUENCE COMPARÉE DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
DANS LES QUATRE GROUPES

	GROUPE 1	GROUPE 2	GROUPE 3	GROUPE 4
Infection préalable possible	1/3	3/3	4/6	3/4
Oedèmes	3/3	3/3	4/6	3/4
Hypertension artérielle	0/3	1/3	2/6	1/4
Protéinurie : plus de 3 gr. par 24 heures	0/3	3/3	4/6	2/4
moins de 3 gr. par 24 heures	3/3	0/3	2/6	2/4
Hématurie	2/3	3/3	6/6	4/4
Leucocyturie	1/3	2/3	3/6	3/4
Hypoprotidémie	2/3	2/3	5/6	3/4
Albumines sériques normales	2/3	1/3	4/5	1/2
Gamma-globulines : abaissées	1/3	2/3	4/5	0/2
élevées	1/3	1/3	1/5	1/2
Alpha-2-globulines : élevées	2/3	0/3	1/5	1/2
Lipides sanguins : plus de 10 gr. par litre	2/3	1/3	0/6	2/3
6 à 10 gr. par litre	1/3	2/3	4/6	1/3
Hyperchlorémie sanguine	0/3	2/3	1/6	2/4
Natriurie importante	0/3	3/3	2/6	0/4
Eosinophilie sanguine	0/3	3/3	3/6	2/4

manque dans les Groupes II et III et qui est parfois observée dans le Groupe IV.

De l'étude de l'*évolution*, nous allons chercher à préciser les délais d'apparition de l'insuffisance rénale ; ceci n'est malheureusement pas possible dans tous les cas, soit par manque de recul, soit que les renseignements anamnétiques soient trop imprécis.

Aucun enfant du *Groupe I* n'a d'insuffisance rénale après un an d'évolution (recul maximum de 14 mois).

Deux enfants ont un trouble de concentration urinaire moins de 6 mois après le début de la maladie dans le *Groupe II* (à ce moment, la filtration glomérulaire est toujours normale) ; deux malades ont une baisse de la filtration glomérulaire avec trouble de concentration des urines après plus de 23 mois d'évolution. Un malade, enfin, après 21 mois d'évolution, a une filtration glomérulaire normale et un trouble de concentration discret.

Deux enfants ont une insuffisance rénale après 6 mois d'évolution dans le *Groupe III* ; un autre, après 26 mois d'évolution. Deux malades ont des fonctions rénales normales après 23 et 31 mois d'évolution. L'étude est impossible dans le dernier cas.

Tous les enfants du *Groupe IV* ont une insuffisance rénale ; celle-ci est apparue deux fois après moins de 6 mois d'évolution ; deux fois elle a été découverte plus tard.

Cette étude, si elle n'a pas une valeur absolue, montre cependant la précocité d'installation de l'insuffisance rénale dans le groupe des glomérulo-néphrites prolifératives extra-capillaires, la possibilité d'une installation précoce dans le groupe des glomérulo-néphrites membrano-proliférative et lobulaire. Elle montre aussi la possibilité d'une longue évolution avec des fonctions rénales normales dans le groupe des glomérulo-néphrites à dépôts extra-membraneux dans tous les cas, et dans quelques cas de lobulaires.

Le *pronostic* de la maladie peut donc être apprécié dans une certaine mesure, en fonction du type histologique. Ceci souligne l'intérêt d'une biopsie rénale précoce. La possibilité d'évolutions plus longues dans certaines néphropathies réputées de mauvais pronostic laissera quelque espoir aux parents, sinon au médecin.

Le Tableau N° XX résume les signes caractéristiques de chaque groupe histologique.

PROBLÈMES NOSOLOGIQUES.

Cette dernière partie, dite de Nosologie, comprendra : une revue des problèmes étiologiques et histo-pathologiques d'ensemble, la mise en place du groupe des glomérulo-néphrites prolongées idiopathiques dans le cadre des autres néphropathies prolongées de l'enfant, c'est-à-dire le diagnostic différentiel.

Nous terminerons en essayant de résoudre les quelques problèmes soulevés par une telle étude.

PROBLÈMES ÉTIOLOGIQUES.

C'est avant tout le rôle du *streptocoque hémolytique* qui doit être discuté. Nous avons retrouvé quatre fois un taux d'antistreptolysines significatif. En faisant abstraction du groupe des glomérulo-néphrites prolifératives extra-capillaires, considérées comme d'étiologie streptococcique, il est donc bien difficile de proposer une étiologie précise chez les malades des trois autres groupes. Nous étions dans les plus mauvaises conditions imaginables pour retrouver une telle étiologie ; la plupart des malades ont été hospitalisés dans le service loin du début de leur maladie ; la recherche de streptocoque dans la gorge ne pouvait être que négative et les taux d'antistreptolysines, même discrètement élevés, ne pouvait être interprétés.

Nous en sommes donc réduit à supposer une *étiologie infectieuse* dans les cas où la néphropathie a débuté peu après un épisode évocateur. Même un élargissant ainsi le champ de nos recherches, les résultats ne sont pas toujours probants. Dans le groupe des glomérulo-néphrites à *dépôts extra-membraneux*, une seule fois nous avons la notion d'un antécédent infectieux, mais deux mois avant le début de la néphropathie, et, chez les deux autres malades, il n'y a aucun épisode infectieux préalable.

Dans le groupe des glomérulo-néphrites *membrano-prolifératives*, nous avons trois fois la notion d'une angine ayant précédé, dans les délais habituels, le début de la néphropathie. Ce-

TABLEAU N° XX
SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PROPRES
A CHAQUE TYPE HISTOLOGIQUE OBSERVÉ

GROUPE I : GLOMÉRULO-NÉPHRITE A DÉPÔTS EXTRA-MEMBRANEUX	GROUPE II : GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO-PROLIFÉRATIVE
Garçon — Début à tout âge. Pas d'étiologie infectieuse. Syndrome néphrotique atypique. Hématurie inconstante. Leucocyturie rare. Pas d'éosinophilie sanguine. Hyperleucocytose. Pas d'insuffisance rénale après un an d'évolution.	Fille — Début après 7 ans. Début à type de glomérulo-néphrite aiguë post-streptocoque. Rôle du streptocoque non prouvé. Syndrome néphrotique atypique. Hyperchlorémie. Sodium urinaire important. Hématurie massive. Leucocyturie fréquente. Eosinophilie constante. Insuffisance rénale précoce.
GROUPE III : GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE.	GROUPE IV : GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉRATIVE EXTRA-CAPILLAIRE
Filles surtout. Début après 7 ans. Rôle du streptocoque prouvé dans quelques cas. Syndrome néphrotique atypique. Hématurie souvent importante. Leucocyturie dans la moitié des cas. Eosinophilie dans la moitié des cas. Insuffisance rénale parfois précoce.	Début à tout âge. Plusieurs tableaux cliniques. Rôle du streptocoque prouvé dans quelques cas. Syndrome néphrotique typique s'il existe. Hématurie constante. Leucocyturie fréquente. Insuffisance rénale souvent très précoce.

pendant, même les dosages précoces d'antistreptolysines ont été négatifs. Ce type de néphropathie a été observé dans les suites d'une glomérulo-néphrite aiguë post-streptococcique prouvée, chez quelques malades de EARLE et JENNINGS (19, 35).

Dans le groupe des glomérulo-néphrites *lobulaires*, nous avons deux fois la preuve d'une infection à streptocoque hémolytique et deux fois on retrouve dans les antécédents un épisode infectieux, ou une infection locale, qu'il est possible de mettre en cause. Les observations recueillies dans la littérature apportent des résultats contradictoires :

Trois seulement des 13 malades du Tableau N° XIV ont eu un épisode infectieux avant le début de leur néphropathie.

REUBI (50), en 1957, dit : « L'étiologie de la glomérulo-néphrite lobulaire est inconnue ; il ne s'agit sûrement pas d'une infection à streptocoque hémolytique ».

EARLE et JENNINGS (18, 19 et 35) sont venus apporter un argument de poids en faveur de l'étiologie streptococcique de la glomérulo-néphrite lobulaire. Ils ont observé 14 fois ce type de néphropathie au cours de l'évolution (suivie par des biopsies en série) de glomérulo-néphrites aiguës post-streptococciques rigoureusement confirmées, étudiées chez 37 malades.

L'absence totale d'infection préalable, comme nous l'avons observé deux fois et comme on le remarque chez 6 malades du tableau N° XIV, laisse cependant un doute. Il paraît probable qu'un certain nombre de glomérulo-néphrites lobulaires sont d'étiologie streptococcique, mais il est probable aussi qu'un certain nombre d'entre elles ont une autre étiologie, sans qu'il soit possible, actuellement, de savoir laquelle.

Nous avons cherché à mettre en évidence un *Lupus Erythémateux disséminé* chez un grand nombre de nos malades. Toutes les recherches de cellules L.E. dans le sang, toutes les recherches d'anti-corps anti-D.N.A. ont été négatives. Une seule fois l'étude immunologique du sérum est revenue discrètement positive (observation N° 5). Souvent, l'immuno-électrophorèse des protéines sériques a montré une baisse élective de la Béta 1-A globuline, mais ce signe, de grande valeur en l'absence de toute

autre perturbation protéique, perd son importance au cours d'un syndrome néphrotique.

Dans le groupe des glomérulo-néphrites à dépôts extra-membraneux, SPARGO (59) et BERGER (12) ont insisté sur la possibilité de survenue d'un tel type de néphropathie au cours d'un Lupus. Cette voie de recherche est intéressante, mais n'a pas abouti pour nos trois observations.

Nous envisagerons, au diagnostic différentiel, les autres types de néphropathie prolongée de l'enfant qui ont pu être discutés chez certains de nos malades.

Dans l'état actuel de nos connaissances, seul le terme de glomérulo-néphrite prolongée *idiopathique* peut être conservé. S'il est possible, dans quelques cas, de faire la preuve de telle ou telle étiologie, cette éventualité n'est pas habituelle. Il n'est pas possible non plus d'attribuer une étiologie particulière à chaque groupe histologique isolé ; ce point particulier sera discuté plus loin.

PROBLÈMES HISTOPATHOLOGIQUES.

Dans les glomérulo-néphrites prolongées idiopathiques de l'enfant, nous avons retrouvé quatre aspects histologiques. La classification que nous avons adoptée ne peut être comprise qu'en reprenant rapidement l'*historique* du démembrement de ces glomérulo-néphrites.

La *glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire* est connue depuis 1885 (LANGHANS : in EARLE et JENNINGS : 35).

Les autres aspects histologiques observés sont de connaissance et surtout d'isolement plus récent. Il faut attendre les études en microscopie optique précises et surtout le développement de la microscopie électronique pour voir un démembrement histologique se préciser.

BELL, le premier, en 1938 (9) et en 1950 (10) décrit sous le nom de glomérulite « *membraneuse* » un aspect observé dans le syndrome néphrotique et caractérisé par un épaississement de la membrane basale sans prolifération cellulaire.

ALLEN en 1951 (1), puis 1955 (2), étend le terme de glomérulo-néphrite membraneuse à des formes comportant une prolifération cellulaire de type endo-capillaire et isole la glomé-

rulo-néphrite « *lobulaire* », déjà observée par BELL (9), et qui ne serait pour lui qu'une forme évolutive particulière de glomérulite membraneuse.

Le succès des deux termes, glomérulite membraneuse et glomérulite lobulaire, a été tel que des abus sont nés de leur utilisation. Une certaine confusion, qui a beaucoup gêné les études strictement cliniques, s'est alors installée :

La glomérulo-néphrite membraneuse désignait, chez un même auteur, un simple épaissement de la membrane basale ou une forme avec hypercellularité manifeste du floculus ;

Toute accentuation de la lobulation normale du floculus, avec ou sans nodule hyalin centro-lobulaire, était appelée glomérulite lobulaire.

Beaucoup d'observations publiées devenaient alors inutilisables à une étude d'ensemble tant clinique qu'histo-pathologique.

Les techniques histologiques fines et l'utilisation de la microscopie électronique ont eu le grand mérite de nous montrer que les aspects observés ne correspondaient pas à différents degrés d'épaississement de la membrane basale, mais à différentes localisations du dépôt.

JONES (37) en 1957, a montré que certains épaissements de la membrane basale, sans hypercellularité du floculus, étaient dus à un dépôt *extra-membraneux*. SPARGO (59) et BERGER (12) ont confirmé la localisation du dépôt en microscopie électronique. C'est alors que la glomérulo-néphrite membraneuse, telle que BELL (9) l'avait décrite, pouvait être comprise.

BERGER (11 et 13) a décrit par la suite plusieurs autres types d'altération de la membrane basale.

L'aspect normal d'une paroi glomérulaire a été précisé par la microscopie électronique. On sait qu'elle comporte plusieurs couches :

- la membrane basale proprement dite avec la lamina densa flanquée des deux lamina rara externa et interna ;
- la couche épithéliale (podocytes et pédicelles), bordant la paroi des capillaires vers l'espace urinaire ;
- la couche endothéliale (cellules endothéliales et mem-

brane perforée) qui borde la paroi des capillaires vers la lumière de ceux-ci.

En dehors des aspects que nous avons décrits, lors des études histologiques de chaque groupe isolé, les épaissements des parois des capillaires glomérulaires peuvent s'observer dans d'autres affections ; le travail récent de BERGER (11) étudie toutes les possibilités.

Il peut s'agir de *fausses images* d'épaississement, apparent en microscopie optique, mais en réalité dû, comme le montre la microscopie électronique, soit à une turgescence du cytoplasme endothélial (dans l'éclampsie par exemple), soit à un aplatissement et une fusion des pédicelles (dans le syndrome néphrotique « pur » de l'enfant et de l'adulte).

Il peut s'agir de dépôts extra-membraneux, endo-membraneux et d'altérations propres de la lamina densa (BERGER : 13).

Enfin, on peut observer des *altérations propres* de la membrane basale, au cours de maladies bien individualisées :

- néphrosclérose de Kimmelstiel-Wilson ;
- amylose ;
- hypertension artérielle.

La meilleure compréhension des glomérulites, leur dissociation en de nombreux aspects, obligent à une grande rigueur dans l'interprétation des préparations histologiques. Comme nous avons essayé de le montrer, une sanction thérapeutique peut découler du diagnostic histologique. C'est là un des intérêts majeurs de la biopsie rénale : devant des tableaux cliniques comparables, elle permet de savoir s'il s'agit d'une forme justifiable d'un traitement par les corticoïdes, ou si, au contraire, l'abstention thérapeutique est la seule, ou la meilleure chance pour le malade.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.

Dès l'introduction, nous avons limité notre étude à un certain groupe de glomérulo-néphrites. Sans insister sur les autres néphropathies qui ne sont pas des glomérulo-néphrites, nous allons discuter maintenant d'autres « néphrites » qui

réalisent très souvent un tableau très comparable à celui observé dans les glomérulo-néphrites prolongées idiopathiques.

Certaines observations de *néphrose lipoïdique* ont pu, jusqu'à la biopsie rénale, faire penser à une glomérulo-néphrite prolongée, alors que la lésion histologique était une simple fusion des pieds des podocytes en microscopie électronique. Deux malades ont eu des hématuries microscopiques, voire macroscopiques pendant toute la phase oedémateuse de leur maladie. Une telle éventualité s'observe pour HEYMANN (34) dans 7 % des néphroses pures de l'enfant. L'hématurie disparaît avec le syndrome néphrotique.

Nous avons éliminé de notre étude deux observations concernant des enfants ayant eu, 9 ans auparavant, une néphrose grave, marquée par de multiples poussées oedémateuses s'échelonnant sur plusieurs années. Au moment de la biopsie rénale, ils avaient des signes cliniques et biologiques de glomérulo-néphrite chronique (hypertension artérielle, insuffisance rénale globale). L'étude histologique a montré l'association de glomérules optiquement normaux et de glomérules hyalinisés. VERNIER (62) pense que chaque poussée néphrotique s'accompagne de la destruction d'un certain nombre de glomérules et que le pronostic est fonction, dans une certaine mesure, de la gravité et de la durée de la phase initiale, oedémateuse, de la maladie.

Au premier plan des néphropathies survenant lors d'une maladie de système, celle du *Lupus Erythémateux Disséminé* réalise très souvent un tableau de glomérulo-néphrite prolongée. Dans une revue générale chez l'enfant, ROYER (54) a retrouvé 64 néphropathies cliniquement décelables sur 82 malades et des lésions histologiques rénales dans tous les cas. Parmi les 12 malades qu'il a observés, il note :

- 7 fois une protéinurie avec hématurie ;
- 3 fois une insuffisance rénale progressive ;
- 1 fois une syndrome néphrotique avec hématurie.

La lésion glomérulaire classique est l'épaississement de la membrane basale en « fil de fer » (wire-loop). On peut, comme nous l'avons fait remarquer à propos de l'étude du Groupe II,

observer une glomérulite avec dépôts extra-membraneux, comme seule lésion histologique rénale d'un Lupus.

Ce n'est souvent qu'après avoir éliminé le Lupus Erythémateux Disséminé sur des arguments cliniques et biologiques que nous avons classé nos malades dans le groupe des Glomérulo-Néphrites Prolongées Idiopathiques.

La néphropathie de la *Péri-artérite noueuse* ne peut être discutée chez nos malades ; elle peut simuler la glomérulo-néphrite « maligne » comme dans la forme microscopique, ou ne s'accompagner d'aucune lésion glomérulaire comme dans la forme macroscopique. Mais toujours les lésions vasculaires caractéristiques permettent d'identifier la maladie.

La néphropathie du *Purpura rhumatoïde* peut être assimilée à une glomérulo-néphrite prolongée ; elle se traduit, soit par une hématurie isolée, microscopique avec des poussées d'hématurie macroscopique, soit par une protéinurie avec ou sans hématurie, soit par un syndrome néphrotique. La notion d'un purpura dans les antécédents est un gros argument de diagnostic avec la biopsie rénale. L'aspect histo-pathologique est variable (SLAMA et HABIB : 58) ; on peut observer : soit un rein normal, soit une glomérulo-néphrite segmentaire focale, soit une glomérulo-néphrite segmentaire plus diffuse, soit une glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire diffuse.

La *néphropathie hématurique héréditaire avec surdité* (J. MARIE et ROYER, revue générale en 1960 : 42) a très souvent été discutée dans nos observations et éliminée par l'audiogramme et l'enquête familiale. Chez le garçon, l'hématurie est souvent précoce et très vite s'associent une protéinurie, une cylindrurie et une insuffisance rénale globale entraînant la mort dans la deuxième ou troisième décade de la vie. Chez la fille, la protéinurie et l'hématurie peuvent rester isolées. L'originalité de cette néphropathie est l'association d'une surdité de type nerveux, avec atteinte des fréquences 4.096-2.048 et parfois 1.024. C'est une maladie héréditaire, transmise selon le mode dominant, par les femmes, semble-t-il, influencée par le sexe car elle est moins grave dans le sexe féminin.

Il n'existe aucun aspect histologique spécifique de cette néphropathie ; toutes les lésions ont été décrites depuis le rein normal jusqu'à la glomérulo-néphrite chronique ou la pyélonéphrite chronique.

Une *amylose rénale* peut être discutée dans quelques cas, elle se traduit par un syndrome néphrotique mixte ; elle sera éliminée sur la notion d'une étiologie évocatrice (l'amylose primitive est absolument exceptionnelle chez l'enfant), les autres signes de la série amyloïdes (hépatosplénomégalie, diarrhée chronique), l'épreuve au Rouge Congo, la biopsie de la muqueuse rectale. La biopsie rénale montre ici une infiltration de la paroi des capillaires glomérulaires, des artérioles afférentes et des vitrées tubulaires, par une substance anhiste, éosinophile, qui est la substance amyloïde.

PROBLÈMES PARTICULIERS.

Après avoir replacé les glomérulo-néphrties prolongées idiopathiques dans le cadre plus général des néphropathies glomérulaires de l'enfant, il nous faut, pour terminer, tenter une compréhension d'ensemble de ce problème.

Deux questions se posent alors :

- 1° S'agit-il de multiples expressions histologiques d'une même néphropathie ?
- 2° Avons-nous observé quatre stades évolutifs d'une même néphropathie ?

Ces deux questions sont intimement liées.

Les recherches étiologiques qui ont été faites chez nos malades et celles pratiquées par les auteurs disposant d'un matériel comparable, n'ont pas abouti à des conclusions formelles. Nous ne pouvons affirmer, en particulier, que telle ou telle étiologie est en cause de façon précise dans un des quatre groupes histologiques isolés.

Certes, les études expérimentales ont montré que, selon le protocole utilisé, on pouvait obtenir des lésions glomérulaires très différentes. HEYMANN (33, 34) a pu observer :

— soit une glomérulo-néphrite proliférative endo-capillaire type glomérulo-néphrite aiguë ;

— soit un épaississement discret de la membrane basale comme celui observé dans la néphrose pure de l'enfant ;

— soit des altérations glomérulaires massives type glomérulo-néphrite chronique.

La conception même des glomérulo-néphrites est ainsi reposée. On sait que s'affrontent la théorie uniciste qui considère que toutes les glomérulo-néphrites ne sont que des degrés ou des stades évolutifs d'une même maladie, et la théorie dualiste dont le type est la classification d'ELLIS (in HADFIELD : 30) qui oppose les néphrites d'étiologie infectieuse dont le type est la glomérulo-néphrite aiguë avec ses formes évolutives (type I) et les formes non infectieuses dont le type est le syndrome néphrotique (type II).

HEYMANN (34) considère que les travaux expérimentaux ont apporté de solides arguments à la théorie uniciste. Il reconnaît cependant qu'il faut conserver les anciennes définitions et classer les glomérulo-néphrites selon les aspects histologiques tant qu'une étiologie formelle n'aura pas été trouvée.

Notre première question aboutit donc à une impasse.

Seules les biopsies rénales en série nous permettront peut-être un jour de répondre avec précision à la deuxième question.

Dès maintenant, nous pouvons affirmer qu'il y a de très fortes présomptions pour que les divers aspects observés ne représentent pas des stades évolutifs d'une même lésion, mais des types histologiques spécifiques, créés par l'agent pathogène dès le début de la maladie et évoluant selon des modalités propres.

Tout d'abord, nous n'avons pas connaissance, ni dans la littérature, ni dans notre propre matériel, de faits de passage vérifiés par biopsie, d'une des quatre formes d'atteinte glomérulaire que nous avons isolées vers une autre de la série.

Il est classique d'affirmer que la glomérulo-néphrite membraneuse peut devenir une glomérulo-néphrite lobulaire en passant éventuellement par un stade de glomérulo-néphrite membrano-proliférative. Les observations de PARRISH (48), données le plus souvent en exemple, concernent toutes des

glomérulo-néphrites membrano-prolifératives d'emblée et ne réalisent jamais une véritable glomérulite lobulaire répondant à la définition d'ALLEN (1).

Toutes les fois que R. HABIB (29) a eu l'occasion d'étudier des biopsies itératives, même après plusieurs années d'évolution, elle a toujours retrouvé le même type de lésion histologique ; l'observation N° 1 en est un exemple.

Nous sommes d'autre part certains que l'aspect de glomérulo-néphrite lobulaire peut se constituer très rapidement, sinon d'emblée. Le diagnostic a été fait dans une de nos observations après moins de 6 mois d'évolution (observation N° 11) ; EARLE et JENNINGS (19) ont même retrouvé cette lésion après un laps de temps beaucoup plus court ; VERNIER (61) a fait les mêmes constatations (observation du tableau N° XIV concernant un nourrisson de 8 mois). Nous avons d'autre part montré, lors des discussions histologiques, que l'aspect de glomérulo-néphrite membrano-proliférative persiste après une longue évolution (19 mois dans l'observation N° 5).

Un certain nombre d'arguments histologiques nous paraissent d'autre part valables. Il paraît difficilement concevable d'envisager un passage entre deux types de glomérulo-néphrite caractérisées par l'existence d'un dépôt situé de part et d'autre de la membrane basale. Pour les phénomènes prolifératifs cellulaires, le problème n'est pas résolu ; on conçoit cependant assez mal une évolution d'une forme avec prolifération endo-capillaire vers une forme extra-capillaire et vice-versa.

Le doute persiste surtout pour les deux groupes, glomérulo-néphrite membrano-proliférative et lobulaire ; les arguments que nous avons fournis, les remarques évolutives précédemment exposées, nous autorisent, jusqu'à preuve du contraire, à nier un passage entre ces deux formes.

S'il n'est pas possible de concevoir des formes de passage entre les différents aspects histologiques observés, il est par contre certain que des *associations* sont possibles ; on peut imaginer une lésion qui soit à l'origine à la fois extra et endo-capillaire. Un très bel exemple est donné par l'observation N° 15. Cette sorte de « *Pan-glomérulite* » a été décrite par de

nombreux auteurs : BELL (8), ALLEN (1), FIASCHI (20). Cet aspect pourrait certes mériter un isolement et constituer le cinquième groupe de notre classification. Nous avons admis, à la suite de BELL (8), la possibilité d'une prolifération endo-capillaire dans les formes extra-capillaires, ce qui nous autorise à conserver notre classification première. Du point de vue clinique ces formes sont proches de la glomérulo-néphrite « maligne » par la rapidité d'installation d'une insuffisance rénale.

Nous avons eu la surprise de constater dans nos observations, que le syndrome néphrotique accompagnant les formes avec lésions histologiques à type d'épaississement de la membrane basale (qui ne sont pas des formes avec simple fusion des pédicelles que nous avons éliminées de cette étude), avec ou sans prolifération cellulaire de type endo-capillaire, est très atypique ; par contre, le syndrome néphrotique observé dans une glomérulo-néphrite extra-capillaire, où la paroi des capillaires glomérulaires est peu altérée, est plus typique. Notre observation N° 15, qui associe une glomérulite proliférative extra-capillaire et une prolifération endo-capillaire avec épaississement de la membrane basale, s'accompagne elle aussi d'un syndrome néphrotique atypique. Nous n'avons pas d'explication valable à proposer. Tout au plus peut-on imaginer qu'une relative intégrité de la membrane basale est nécessaire à l'épanouissement du syndrome néphrotique.

Seules des biopsies rénales itératives nous permettront de répondre à toutes ces questions ; elles nous montreront l'évolution des altérations glomérulaires vers l'aggravation ou peut-être l'amélioration. Nous apprendrons peut-être un jour à reconnaître, dès la première biopsie rénale, les formes qui ont une chance de guérir ou tout au moins de se stabiliser. L'histologie rénale viendra donc à l'aide de la clinique et des épreuves fonctionnelles rénales, pour fixer le pronostic de tous ces types de néphropathie.

CONCLUSIONS

A propos de 16 observations, nous avons isolé le tableau clinique de *glomérulo-néphrite prolongée idiopathique de l'enfant*. Ce type de néphropathie a une individualité certaine ; il est caractérisé, dans la plupart des cas, par un syndrome néphrotique très atypique du fait de sa discrétion habituelle et de l'existence d'un syndrome biologique apparemment paradoxal. Une hématurie, une leucocyturie, une insuffisance rénale plus ou moins nette, viennent ajouter à l'homogénéité clinique.

Chez ces malades, la biopsie rénale a montré quatre types de glomérulites à propos desquels nous avons cherché à préciser chaque fois les caractères cliniques spécifiques.

La *glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux* (observations 1 à 3) est caractérisée sur le plan histo-pathologique par un épaississement de la membrane basale lié à la présence d'un dépôt fibrinoïde sur son versant urinaire, sans prolifération cellulaire. Cliniquement, elle se rencontre à tout âge, se traduit par un syndrome néphrotique avec habituellement hématurie ; l'insuffisance rénale manque chez nos malades après un an d'évolution. La corticothérapie paraît avoir un effet favorable. Nous rapportons ici les premières observations de ce type de néphropathie concernant des enfants.

La *glomérulo-néphrite membrano-proliférative* (observations 1 à 3) est caractérisée sur le plan histo-pathologique par une prolifération cellulaire de type endo-capillaire et d'un épaississement de la membrane basale à type de dépôt endo-membraneux ou d'altération propre. Cliniquement, nous ne l'avons pas observée avant l'âge de 7 ans ; elle se

traduit par un syndrome néphrotique très particulier du fait de l'absence constante de rétention sodée et de la conservation habituelle d'un taux d'albumines sériques normal ; l'hématurie y est constante et souvent très importante ; la leucocyturie est très fréquente ; une insuffisance rénale peut s'installer très tôt ; une éosinophilie sanguine est constamment retrouvée.

La *glomérulo-néphrite lobulaire* (observations 7 à 12) est caractérisée, du point de vue histo-pathologique, par une accentuation de la lobulation normale du flocculus, la présence de nodules hyalins au centre de tous les lobules, une prolifération cellulaire de type endo-capillaire. Cliniquement, nous ne l'avons pas observée avant l'âge de 7 ans ; elle se traduit inconstamment par un syndrome néphrotique dont les atypies se rapprochent de celles observées dans les glomérulo-néphrites membrano-prolifératives. L'hématurie est constante et souvent massive ; la leucocyturie est fréquente. Une insuffisance rénale peut s'installer précocement.

La *glomérulo-néphrite proliférative extra-capillaire* (observations 13 à 16) est caractérisée du point de vue histo-pathologique par la formation de « croissants » épithéliaux. Dans une observation, l'association d'une prolifération de type endo-capillaire réalise un aspect de « pan-glomérulite ». Plusieurs tableaux cliniques peuvent être réalisés : anurie, syndrome néphrotique qui est alors particulièrement caractéristique. Le seul élément propre à ce type de néphropathie est la précocité d'installation et l'intensité de l'insuffisance rénale.

* * *

Dans une deuxième partie, nous avons tenté une étude d'ensemble de ces glomérulo-néphrites prolongées.

Les *recherches étiologiques* ne nous ont pas permis, dans la plupart des cas, de retrouver une cause précise. Les renseignements recueillis dans la littérature obligent à penser que les glomérulo-néphrites lobulaires et prolifératives extra-capillaires sont d'étiologie streptococcique dans un certain nombre de cas

et que la glomérulo-néphrite à dépôts extra-membraneux peut faire partie d'un Lupus Erythémateux Disséminé dans certains cas.

Il est difficile, à la lumière des données histo-pathologiques actuelles, de concevoir un passage d'une forme à l'autre, sauf, peut-être en ce qui concerne les glomérulites membrano-proliférative et lobulaire.

Le peu d'observations dans chaque groupe, l'absence de biopsie rénale en série dans la plupart des cas, nous interdisent de décrire un tableau clinique plus précis correspondant à chaque type histologique individualisé, de préciser les modalités évolutives, de donner des règles thérapeutiques et de résoudre les problèmes nosologiques concernant l'évolution des formes entre elles et la conception de ces types de néphropathies.

Vu : _____

Le Doyen.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ALLEN A.-C. : The Kidney. *Medical and Surgical Diseases*. Grune and Stratton N.Y. : 1951.
2. — ALLEN A.-C. : The clinico-pathologic meaning of the nephrotic syndrome. *Am. J. Med.*, 18 : 277, 1955.
3. — ANTOINE B. : Communication personnelle.
4. — BALDWIN D.S., MC CLUSKEY R.T. : Natural History of the Nephrotic Syndrome in Glomerulo-nephritis. *Postgrad Med.* : 26 : 603, 1959.
5. — BARNES L.-S., MOLL G.-H., JANEWAY C.-A. : Nephrotic Syndrome I : Natural History of the Disease. *Pediatrics* : 5 : 486, 1950.
6. — BARNETT H.-L., FORMAN C.-W., LAUSON H.-D. : The nephrotic syndrome in children. *Adv. in Pediatrics* — Lévine S.Z. Ed. Chicago 1952. Years Book Publishers Inc. Vol. V.
7. — BELL E.-T. : The early stages of Glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* : 12 : 801, 1936.
8. — BELL E.T. : The pathology and pathogenesis of clinical acute glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* 13 : 497, 1937.
9. — BELL E.-T. : A clinical and Pathological study of subacute and chronic Glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* : 14 : 691, 1938.
10. — BELL E.-T. : Renal Diseases. *Lea and Fibiger* Ed. Phil. 1950 (2nd Ed.).
11. — BERGER J. : Démembrement de la glomérulo-néphrite membraneuse. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* : 77 : 597, 1961
12. — BERGER J., MICHELSEN P., GALLE P. : Les syndromes néphrotiques avec dépôts inter-membrano-épithéliaux. *J. d'Urol. et Néphr.* 67 : 52, 1961.
13. — BERGER J., GALLE P. : Altération singulière des membranes basales du rein. *J. d'Urologie* (à paraître).
14. — BRUN C., GORMSEN H., HILDEN T., IVERSEN P., RAASCHOU F. : Kidney Biopsy in Acute Glomerulo-nephritis. *Acta. Med. Scand.* 160 : 155, 1958.
15. — BURKE E.-G. : Current practices in general Medecine : Chronic Nephritis in children : a diagnostic enigma. *Proc. Mayo Clin.* 34 : 591, 1959.
16. — CASTELMAN B. : Case 38.052. Case Records of the Massachussetts General Hospital. *New Eng. J. Med.* 246 : 193, 1952.
17. — CHURG J., GRISHMAN E. : Subacute glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* 35 : 25, 1959.
18. — EARLE D.-P., JENNINGS R.-B. : Studies of Post-Streptococcal Nephritis and other glomerular diseases. *Ann. Int. Med.* 51 : 851, 1959.

19. — EARLE D.-P., JENNINGS R.-B. : Post-Streptococcal glomerular Nephritis. *Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy* : p. 156. J. et A. Churchill Ed., London, 1961.
20. — FIASCHI E., ANDRES G., GIACOMELLI F., NACCARATO R. : L'histopathologie du rein dans le syndrome néphrotique para-néphritique. *Soc. Med. Ital.* (Eng. Ed.), 7 : 639, 1959.
21. — FINDLEY Th. : The Nephrotic Syndrome. *Am. Heart J.* 61 : 822, 1961.
22. — GALAN E. : Nephrosis in children. *Am. J. Dis. Child.* 77 : 328, 1949.
23. — GALAN E., MASO C. : Needle Biopsy in children with Nephrosis. A study of glomerular damage and effects of Adrenal Steroid. *Pediatrics*, 20 : 610, 1957.
24. — GARCIA-CACERÈS U. : Histologic aspects of Subacute Glomerulonephritis with special reference of proliferative alterations on the epithelium of renal tubules. *Am. J. Path.* 35 : 755, 1959.
25. — GORMSEN H., HILDEN T., IVERSEN P., RAASCHOU F. : Kidney biopsy in Glomerulo-nephritis and Nephrotic syndrome. *Nordisk Med.* 9 : 1.348, 1955.
26. — GRISHMAN E., CHURG J. : Chronic Glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* 36 : 607, 1960.
27. — HABIB R. : Les principaux aspects histo-pathologiques des syndromes néphrotiques. *Vie Médicale*, 42 : 653, 1961.
28. — HABIB R., MICHELSEN P., MONTERA H., HINGLAIS N., GALLE P., HAMBURGER J. : Clinical, Microscopic and Electron Microscope data in the Nephrotic Syndrome on unknown origin. *Ciba Symposium on Renal Biopsy*, p. 70. J. et A. Churchill, Ed., London, 1961.
29. — HABIB R. : Communication personnelle.
30. — HADFIELD G., GARROD L.-P. : Bright's Disease. *Recent Adv. in Path.*, V Ed. J.-A. Churchill, Ed., London, 1947.
(ELLIS A. : Natural History of Bright's Disease *Lancet* (1), 34, 1942).
31. — HAMBURGER J. : La biopsie rénale dans le syndrome néphrotique. *Journées Médicales Annuelles de Beaujon-Clichy* : p. 25. Flammarion Ed., Paris, 1961.
32. — HEYMANN W., ALPERIN L.-S. : Lipemic Nephrosis with and without Nephritis. *Am. Pract.* 3 : 680, 1949.
33. — HEYMANN W., HACKEL D.-B., HUNTER J.-P.-L. : Production of nephrotic Syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 100 : 660, 1959.
34. — HEYMANN W. : Pathogenesis of the Nephrotic Syndrome. Correlations based on clinical and experimental studies. *J. Ped.* 58 : 609, 1961.
35. — JENNINGS R.-B., EARLE D.-P. : Post-Streptococcal Glomerulo-nephritis : Histopathologic and clinical studies of the Acute, Subacute and Early Chronic latent phases. *J. Clin. Invest.* 40 : 1.525, 1961.
36. — JONES D.-B. : Glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* 29 : 33, 1953.
37. — JONES D.-B. : Nephrotic Glomerulo-nephritis. *Am. J. Path.* 33 : 313, 1957.

38. — KARK R.-M., PIRANI C.-L., POLLAK V.-E., MUEHRCKE R.-C., BLAINEY J.-D. : The Nephrotic Syndrome in adults : a common disorder with many causes. *Ann. Int. Med.* 49 : 751, 1958.
39. — LELONG M., VIALATTE J., CANLORBE P., SATGE P., LE TAN VINH, SAMARQ P., LAGRUE G. : Biopsie rénale chirurgicale dans le syndrome néphrotique de l'enfant. *Arch. Fr. Pédi.* 17 : 1, 1960.
40. — MC CALLUM W.-G. : Glomerular changes in Nephritis. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 55 : 416, 1934.
41. — MARIE J., ROYER P., LEVEQUE B. : Le syndrome néphrotique familial de l'enfant. *Sem. Hôp. Paris* : 36 : 544, 1960.
42. — MARIE J., ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., REVEILLAUD R.-J. : La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité. *Sem. Hôp. Paris* : 36, 552, 1960.
43. — MELLORS R.-C., ORTEGA L.-G., HOLMAN H.-R. : Role of Gamma-globulin in pathogenesis of renal lesions in Systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulo-nephritis with an observation on the lupus erythematosus cell reaction. *J. Exp. Med.* 106 : 191, 1957.
44. — MELLORS R.-C. : Localized gamma-globulins in the membranous and the « wire-loop » glomerular lesions of nephrotic renal diseases. *Bull. N.Y. Ac. Med.* 34 : 614, 1958.
45. — METCOFF J., JANEWAY C.-A. : Studies on the pathogenesis of Nephrotic edema. *J. Ped.* 58 : 640, 1961.
46. — MOVAT H.-Z., STEINER J.W., SLATER R.-J. : The fine structure of glomerulus in Bright's disease : a clinico-pathological study. *Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy*, p. 103. J. et A. Churchill Ed., London, 1961.
47. — MOVAT H.-Z. : Discussion, p. 97. *Ciba Foundation Symposium on Renal Biopsy*. J. et A. Churchill Ed., London, 1961.
48. — PARRISH A.-E., WATT M.-F., HOME J.-J. : Membranous Glomerulo-nephritis. *Arch. Int. Med.* 100 : 620, 1957.
49. — REUBI F. : A propos de la pathogénie du Syndrome néphrotique. *Helv. Méd. Acta.* 22 : 514, 1955.
50. — REUBI F. : Classification et Nosologie des néphrites glomérulaires. *J. d'Urol. Méd. Chir.* 63 : 137, 1957.
51. — REUBI F. : L'hyperchlorémie du Syndrome néphrotique. *Schweiz. Méd. Wschr.* 87 : 393, 1957.
52. — REUBI F. : Néphrologie clinique. *Masson, Ed.*, Paris, 1961.
53. — ROYER P., HABIB R. : La glomérulo-néphrite lobulaire de l'enfant. *Journées de Pédiatrie : Pr R. Debré, Lannord, Ed.*, Paris, 1961.
54. — ROYER P. : Le Lupus Erythémateux disséminé de l'enfant. *Sem. Hôp. Paris.* 38 : 40, 1962.
55. — ROYER P. et coll. : Les glomérulo-néphrites prolongées de l'enfant. *S. Hôp. Paris.* 38 : 792, 1962.

56. — SAMARCQ P., LAGRUE G., LAROCHE Cl., MILLIEZ P. : Deux observations anatomo-cliniques de glomérulo-néphrite nodulaire. *Sem. Hôp. Paris.* 32 : 1381, 1956.
57. — SLAMA R., MAURAT J.-P., de MONTERA H. : Les glomérulo-néphrites malignes. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker* (Paris). Flammarion Ed., Paris, 1961, page 65.
58. — SLAMA R., HABIB R. : Les néphropathies du Purpura Rhumatoïde. A paraître.
59. — SPARGO B., ARNOLD J.-D. : Glomerular extrinsic membranous deposit with the nephrotic syndrome. *Ann. N.Y. Ac. Sc.* 86 : 1.043, 1960.
60. — VAN YPERSELE : La glomérulo-néphrite lobulaire. *Mémoire d'Assistant Etranger*, Paris, 1961 (113.200 N° 42).
61. — VERNIER R.-L., FARQUHAR M.-G., BRUNSAN J.-G., GOOD R.-A. : Chronic Renal Disease in Children. Correlation of clinical findings with morphologic characteristics seen by light and electronic microscopy. *Am. J. Dis. Child.* 96 : 306, 1958.
62. — VERNIER R.-L., WORTHEN H.-G., GOOD R.-A. : Pathology of the nephrotic syndrome. *J. Ped.* 58 : 620, 1961.
63. — WORTHEN H.-G., VERNIER R.-L., GOOD R.-A. : Infantile nephrosis. *Am. J. Dis. Child.* 98 : 731, 1959.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	17
GROUPE I. — GLOMÉRULO-NÉPHRITE A DÉPÔTS EXTRA-MEMBRANEUX	25
GROUPE II. — GLOMÉRULO-NÉPHRITE MEMBRANO- PROLIFÉRATIVE	43
GROUPE III. — GLOMÉRULO-NÉPHRITE LOBULAIRE	65
GROUPE IV. — GLOMÉRULO-NÉPHRITE PROLIFÉ- RATIVE EXTRA-CAPILLAIRE	101
ETUDE D'ENSEMBLE DES 16 OBSERVATIONS DE GLOMÉ- RULO-NÉPHRITE PROLONGÉE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT	121
CONCLUSION	141
BIBLIOGRAPHIE	145

